

486
FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1933

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Emanuel BRANDWEIN

Né le 24 juillet 1905 à Rzeszow (Pologne)
Ancien Interne de l'Hôpital de Montmorency

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE

DE

L'OVULATION CHEZ LA FEMME

Travail de la Consultation de Stérilité de la Maternité de Lariboisière
(Service de M. le D^r DEVRAIGNE)

Président : M. COUVELAIRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR DELAVIGNE, 2

1933

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1933

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Emanuel BRANDWEIN

Né le 24 juillet 1905 à Rzeszow (Pologne)
Ancien Interne de l'Hôpital de Montmorency

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE

DE

L'OVULATION CHEZ LA FEMME

Travail de la Consultation de Stérilité de la Maternité de Lariboisière
(Service de M. le D^r DEVRAIGNE)

Président : M. COUVELAIRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR DELAVIGNE, 2

1933

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médicale-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	M. VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire.	MAUCLAIRE, HOVELACQUE.
	MULON et VERNE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET . . . Pharmacologie.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT . . . Physiologie.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DOGNON . . . Physique.
 DONZELOT . . . Pathologie médicale.
 ECALLE . . . Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL . . . Bactériologie.
 GATELLIER . . . Pathologie chirurgicale.
 De GAUDART D'ALLAINES
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN. Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER. Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN. . . Anatomie pathologique.
 HUTINEL. Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LAROCHE(Guy) Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et psychiatrie.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING . . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIEDELIÈVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUENU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils . . . Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et syphiligraphie.
 TROISIÈRE . . . Pathologie expérimentale et comparée.
 VALLERY-RA-
 DOT (Pasteur). Pathologie médicale.
 VAUDESCAL . . . Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES. Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GUÉNIOT. Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU LEMAIRE Parasitologie
 REFTERER Histologie
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI . . .	Clinique médicale.	MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY. . . .	Clinique médicale.	PROUST. . . .	Clinique chirurgicale.
DEBRE	Clinique médicale.	SCHWARTZ. .	Clinique chirurgicale.
DUVOIR. . . .	Clinique médicale.	LE LORIER . .	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL.	Clinique obstétricale.
CHEVASSU. . .	Clinique chirurgicale.	METZGER. . .	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du tra- vail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT, agrégé. . . .	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Éducation physique.
WEIL-HALLÉ	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*A qui je dois tout.
Bien faible tribut de ma reconnaissance et de mon admiration.*

A MA SŒUR ET MES FRÈRES

MEIS ET AMICIS

A M. le Professeur COUVELAIRE

Professeur de Clinique Obstétricale
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.*

Remerciements très respectueux.

A MON MAITRE

M. le Docteur DEVRAIGNE

Accoucheur de l'Hôpital Lariboisière
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu m'accueillir dans
son Service.*

*Témoignage de ma profonde et
respectueuse reconnaissance.*

A M. le Docteur SÉGUY

Ancien Chef de Clinique à la Faculté

*Qui m'a inspiré le sujet de ce tra-
vail et qui m'a guidé dans son
exécution.*

*En témoignage de ma très sincère
reconnaissance.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
ET A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A M. le Professeur BOUIN

Professeur d'Histologie à la Faculté de Strasbourg
Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a initié à la Science biologique.

A M. le Docteur SIMONNET

Professeur Agrégé des Ecoles Vétérinaires
Docteur ès-Sciences Naturelles
Chef de Laboratoire à la Faculté

*Qui m'a rendu de précieux services
dans la partie expérimentale de
ce travail.*

*En témoignage de ma profonde
gratitude.*

A MES MAITRES D'INTERNAT

INTRODUCTION

Toute la physiologie de l'appareil génital de la femme, de la puberté à la ménopause est centrée sur l'ovule.

Une mauvaise ovulation entraîne des troubles dans tout le fonctionnement de l'appareil génital. A l'heure où l'opothérapie sexuelle féminine prend un nouvel essor il est logique de tenter de mieux connaître l'ovulation, phénomène essentiel qui a justement pour but d'exciter, de freiner ou de régulariser une opothérapie bien conduite.

C'est encore à l'étude de l'ovulation que doit conduire la recherche des causes de stérilité. A côté des causes mécaniques et infectieuses dont la plupart des auteurs se sont surtout préoccupés il existe certainement des stérilités en apparence inexplicables qui sont dues à l'absence ou à la déficience de l'ovulation.

L'importance de ces faits nous a frappé en étudiant un grand nombre de cas de stérilité sous la direction de M. SÉGUY à la Consultation spéciale de Lariboisière. C'est lui qui a également attiré notre attention sur l'importance capitale pour le succès de la fécondation

artificielle que peut avoir la connaissance de la date de l'ovulation.

Ces différents points de vue nous ont poussé à entreprendre un résumé de la question à travers les multiples travaux parus sur ce sujet en y ajoutant les notions récemment acquises à Lariboisière sous la direction de notre maître M. le Dr DEVRAIGNE.

De tout temps la question de l'ovulation a passionné un grand nombre d'auteurs. On peut admettre que dans une première phase les signes cliniques directs de l'ovulation ont été méconnus d'une façon absolue par les auteurs qui n'ont eu qu'un but : c'est de repérer la date de l'ovulation sur son témoin habituel la menstruation qui avait l'avantage d'être fixe et évidente.

Mais dans une deuxième phase l'interdépendance de deux phénomènes, menstruation et ovulation, a paru de plus en plus discutable. On a alors essayé de préciser directement la date de l'ovulation d'une part par la recherche méthodique de signes cliniques forcément discrets, d'autre part par la mise en œuvre de tests expérimentaux.

Ce sont les recherches correspondant à ces deux phases que nous voulons exposer successivement dans ce travail.

PREMIÈRE PARTIE

**DÉTERMINATION INDIRECTE DE LA DATE
DE L'OVULATION
PAR LA RECHERCHE DE RAPPORTS FIXES
AVEC LA MENSTRUATION**

Les anciens auteurs pensaient que les femmes sont plus aptes à être fécondées au moment des règles et surtout immédiatement après.

C'était l'avis d'HIPPOCRATE et aussi d'HALLER qui écrivait « *A primo congressu post menses feminæ sanæ possumus tempora gravidatis demetiri* ». En suivant le même conseil de Fernel, Henri II eut après de longues années un héritier de la reine.

POUCHET en 1842 fait coïncider la ponte ovulaire de la femme avec les époques cataméniales « véritables époques du rut de l'espèce humaine ».

COSTE en 1847, expérimentant sur le lapin, pensait que c'était au moment du rut que les œufs tombent spontanément de l'ovaire. Tandis que RACIBORSKY en 1844 pensait que c'était seulement quelques jours après le rut.

LÉOPOLD en 1883 se demande si la rupture folliculaire se passe avant, pendant, après la menstruation ou dans l'intervalle intermenstruel. Examinant 29 paires d'ovaires prélevés dans les différents moments du cycle menstruel chez les femmes mortes brusquement ou bien castrées, il trouve à tous les moments du cycle (1^{er} jour, 3^e, 5^e, 9^e, 10^e, 12^e, 13^e, 14^e, 15^e, 16^e, 22^e jour après le début des règles) des follicules mûrs, saillants, en imminence de rupture. De même il trouve à tout moment (5^e, 8^e, 12^e, 15^e, 18^e, 21^e, 26^e jour) des follicules

qui viennent de se rompre ou récemment rompus. Il conclut que les follicules mûrs peuvent se rompre à n'importe quel moment du cycle et que la menstruation peut avoir lieu sans ovulation, de même que cette dernière sans menstruation.

Ensuite le même auteur étudiant, avec Ravano en 1907, 300 ovaires constate, que dans un tiers des cas, l'ovulation ne tombe pas avec la menstruation, sans pouvoir déterminer l'intervalle entre les deux phénomènes, mais estimant que l'un peut avoir lieu sans l'autre.

HERGESELL en 1906 pratique 18 laparotomies pour des affections non gynécologiques. En inspectant les ovaires il conclut que l'ovulation précède de 6 à 10 jours la menstruation.

VILLEMEN en 1907 est arrivé par les examens d'ovaires prélevés au cours d'opérations chez les femmes régulièrement réglées aux constatations suivantes :

1° « Jamais, au moment des règles ou dans les jours qui les précèdent il n'a trouvé de follicule prêt à se rompre, mais un corps jaune à la période d'état » ;

2° « Dans les 15 jours qui suivent le début des règles les ovaires contiennent un follicule en voie de développement et un corps jaune en voie de régression » ;

3° « 12 à 14 jours avant les règles les ovaires présentent un follicule fraîchement rompu ».

De même, assimilant le rut à la menstruation il a trouvé chez les animaux à rupture folliculaire unique, que le rut ne coïncide pas avec un follicule mûr mais avec un corps jaune à la période d'état. Chez les ani-

maux à ruptures folliculaires multiples (lapine, truie) à la fin du rut, ce ne sont pas des follicules fraîchement rompus que l'on trouve à la surface de l'ovaire mais des corps jaunes. Il conclut que le follicule ne se rompt pas après les règles, mais 12 à 14 jours avant leur apparition.

ANCEL et VILLEMEN en 1907 pour trancher la question de la cause de la menstruation chez la femme, qui d'après FRAENKEL (1901) devait être due au corps jaune, cherchent l'époque de la rupture de la vésicule de De Graaf. Pour tirer au clair cette question, ils examinent 27 ovaires sains, prélevés au cours de laparotomies chez des femmes jeunes. Pour savoir quand se rompt la vésicule de De Graaf ils refusent de prendre comme point de repère les follicules qui sont sur le point de se rompre (cause d'erreurs des auteurs précédents) car il est impossible de dire quel sera exactement le moment de la rupture. Ils se basent seulement sur le follicule récemment rompu apparaissant sous forme d'une petite cavité ouverte à l'extérieur et remplie de sang non encore coagulé, dont les parois sont peu épaisses, plissées et ont déjà une teinte légèrement jaunâtre. Les auteurs n'ont rencontré de follicules venant de se rompre, que chez des femmes dont les dernières règles avaient commencé une quinzaine de jours auparavant et chez lesquelles la prochaine période menstruelle devait apparaître par conséquent dans une douzaine de jours. Ils affirment donc que la rupture de la vésicule de De Graaf ne se fait pas au moment des règles (suivant la théorie de Pouchet reposant sur un fait mal

observé) mais une douzaine de jours auparavant.

REGAUD et DUBREUIL en 1908 critiquent le travail d'ANCEL et VILLEMEN qui admettent la spontanéité de l'ovulation chez la femme et tous les mammifères et qui vont même plus loin en disant que la menstruation et le rut sont homologues. Même en supposant que l'ovulation chez la femme soit spontanée REGAUD et DUBREUIL ne peuvent pas admettre la même chose chez les mammifères et surtout chez la lapine. Les auteurs réfutent la conclusion d'ANCEL et VILLEMEN assimilant le rut à la menstruation, tous les deux correspondant au maximum du développement du corps jaune. Car en effet le développement maximum du corps jaune ayant lieu 10 à 12 jours après la rupture folliculaire, il faudrait donc admettre, — et les auteurs s'y refusent, — que l'ovule qui a une vie éphémère, puisse attendre une dizaine ou une douzaine de jours pour être fécondé au moment du rut.

L. FRAENKEL en 1911 se base sur la recherche des corps jaunes récents à la surface des ovaires au cours de laparotomies chez des femmes opérées pour d'autres affections que celles des organes génitaux. Opérant 11 femmes pendant la menstruation l'auteur ne trouve jamais un corps jaune récent. Par conséquent il conclut que l'ovulation et la menstruation ne tombent pas forcément ensemble. Dans 43 cas il trouve des corps jaunes récents entre le 11^e et le 26^e jour du cycle menstruel, par conséquent l'ovulation ne se fait pas juste avant ou juste après la menstruation, seulement dans l'intervalle et le plus souvent dans la deuxième moitié du cycle

ménstruel. L'auteur ajoute que l'ovulation ne s'effectue pas comme la menstruation, exactement au même jour du mois, sous l'influence de différentes causes (excitation sexuelle par exemple) elle peut varier de quelques jours. Par conséquent il conclut qu'on ne peut pas s'attendre à une détermination rigoureuse de la date de l'ovulation, car il existe des variations individuelles et même chez la même personne, des variations chaque mois. Cela permet de comprendre les grandes variations possibles de l'ovulation entre le 11^e et le 26^e jour, car sur 43 cas l'opérateur trouve seulement une seule fois le corps jaune récent le 11^e et une seule fois le 26^e jour. Il admet d'après la plupart des cas comme date moyenne de l'ovulation le 18^e-19^e jour après le début des règles.

MILLER, en 1913, en se basant sur les recherches de Fraenkel considère le moment le plus favorable pour la fécondation juste avant la date de la menstruation. Admettant d'après Fraenkel que la ponte se fait le 19^e jour après le début des règles, l'auteur prétend que la date pour la fécondation artificielle est le 10^e jour avant les prochaines règles pour une femme réglée toutes les quatre semaines.

R. MEYER et C. RUGE II en 1913 pensent que la maturation du follicule chez les femmes réglées tous les 28 jours s'effectue vraisemblablement dans la première semaine après le début des règles et que le début de la formation du corps jaune correspond à la deuxième semaine après le début des règles.

C. RUGE II en 1913 en se basant sur les études histologiques du corps jaune faites par R. Meyer et celles

de la muqueuse utérine faites par von Hitschmann et Adler arrive aux conclusions suivantes : l'ovulation et la formation du corps jaune sont en rapport dans le temps avec les changements cycliques de la muqueuse utérine.

La rupture folliculaire et le début de la formation du corps jaune ont lieu dans les premiers 14 jours après le début des règles et vont ensemble avec les modifications post-menstruelles de la muqueuse utérine.

Le stade de la vascularisation, de l'évolution maxima du corps jaune va avec la phase prémenstruelle de la muqueuse utérine dans la deuxième moitié du cycle menstruel.

L'évolution maxima du corps jaune se maintient jusqu'au début des règles. La régression du corps jaune commence la plupart du temps avec le début des règles.]

Il ne trouve jamais ensemble le corps jaune au stade de l'évolution-maxima et une récente rupture folliculaire, les deux phénomènes paraissant s'éliminer.

ZANGMEISTER en 1913 essaie de déterminer la date de la ponte d'après l'âge supposé des embryons humains et conclut que le 16^e jour est la date de la rupture, date favorable à la fécondation.

Les statistiques de Siégel, Pryll, Jaeger et Nurnberger, établies pendant la guerre sur les ménages de permissionnaires allemands montrent que si la conception est possible à n'importe quel moment du cycle, il y a cependant de grandes différences entre les périodes favorables et défavorables, en ce sens, que la semaine

postmenstruelle est la plus propice à la conception, tandis que la semaine prémenstruelle l'est moins. A les examiner de plus près, ces statistiques ne sont pas à l'abri de la critique : elles comportent des causes d'erreur, qui diminuent grandement leur valeur démonstrative.

ANCEL et BOUIN en 1916 étudiant de plus près les phénomènes qui caractérisent la période menstruelle constatent que sa caractéristique essentielle est une préparation de l'utérus à la nidation de l'œuf. Ces modifications de la muqueuse utérine commencent chez la femme une dizaine de jours avant les règles, elles vont s'accroissant toujours et se terminent par une chute. Ils concluent : « Pour que la sériation des phénomènes se fasse avec la rigueur indispensable il faut que ce soit la ponte qui déclanche la préparation de l'utérus à la nidation ».

Dès que l'œuf est tombé dans le pavillon de la trompe, le corps jaune se forme et réagit sur l'utérus pour le préparer à recevoir l'œuf. Chez la femme la ponte ovulaire a lieu immédiatement avant le début de la préparation de l'utérus à la nidation de l'œuf, c'est-à-dire du 12^e au 14^e jour avant les règles ou, ce qui revient au même, 14 à 16 jours après le début des dernières règles. La fécondation suivant, d'après les auteurs, de très près la ponte, ils affirment qu'elle a lieu en moyenne, 15 à 17 jours après le début des dernières règles.

R. SCHROEDER en 1913 et 1918 arrive objectivement, en comparant histologiquement le corps jaune et la muqueuse utérine, à déterminer la date de la ponte

ovulaire du 14^e au 16^e jour du cycle. Cette date est confirmée par Reush qui opérant entre le 14^e et le 16^e jour trouve des corps jaunes jeunes. Schroeder examine 300 cas dans lesquels il compare les deux ovaires et l'endométrium. Dans tous ces cas il trouve, pendant la phase de prolifération de l'endométrium des follicules en maturation dans les ovaires. Il constate que les premiers stades du développement du corps jaune coïncident avec une phase sécrétoire de l'endométrium. Cette phase sécrétoire est caractérisée par une dilatation des glandes qui donnent issue à du glycogène et de la mucine.

Le développement du corps jaune est parallèle à celui de la muqueuse utérine jusqu'au moment des règles ; sa régression va se faire avec les règles. Au moment de la cicatrisation de l'endométrium mûrissent de nouveaux follicules pendant que la régression du corps jaune continue.

Le point de discussion est d'après l'auteur le temps de développement du corps jaune qui, pour Fraenkel et lui est de trois à quatre jours. (Sobotta trouve sur le lapin, déjà 52 heures après le coït le début du développement du corps jaune).

L'auteur conclut qu'au cours du cycle des quatre semaines :

1^o La phase de prolifération de l'endométrium est sous l'influence de la maturation du follicule en même temps que finit la régression du corps jaune précédent. Cette phase dure du 4^e au 14^e jour après le début des règles ;

2° La ponte de l'ovule mûr se place du 14^e au 16^e jour ;

3° La phase de sécrétion de l'endométriurn caractérisée par la dilatation des glandes qui sécrètent du glyco-gène et de la mucine est sous l'influence du corps jaune en maturation du 15^e au 17^e jour après le début des règles ;

4° La desquamation de l'endométriurn, c'est-à-dire les règles et le début du corps jaune suit du 28^e au 3^e jour ;

5° La régénération de l'endométriurn se fait du 3^e au 4^e jour du cycle.

RUGE II en 1918 pense que la rupture folliculaire se fait habituellement dans la première moitié du cycle cataménial, mais avec prédominance du 8^e au 14^e jour. Elle peut avoir lieu aussitôt que le corps jaune de la ponte précédente est en régression, parce que son évolution inhibe le développement du follicule. Sans doute la rupture folliculaire est aussi sous la dépendance de facteurs internes et aussi de facteurs externes, parmi lesquels l'excitation sexuelle joue un rôle prédominant. Mais le corps jaune ne détermine pas, pour l'auteur, les modifications de prolifération de la muqueuse utérine parce que celle-ci a lieu avant l'apparition du corps jaune. Pour l'auteur cette phase de prolifération est sous la dépendance de la sécrétion interne du follicule.

GROSSER en 1919 prétend que l'ovulation a lieu peu de temps après la menstruation, le plus souvent entre le 8^e et 9^e jour après le début des règles ; néanmoins elle peut avoir lieu à tout moment. Quelques années plus tard (1927) l'auteur confirme cette opinion sur la date de la ponte ovulaire,

SEITZ et WINTZ en 1919 ont préconisé une nouvelle méthode pour faire des contrôles de la date de l'ovulation. Ils ont castré dans une seule séance des femmes à l'aide de rayons X et ils constatèrent que les femmes irradiées pendant la première moitié du cycle, c'est-à-dire du 1^{er} au 14^e jour après le début des règles n'ont plus revu dans 95 % des cas leurs règles. Tandis que chez des femmes irradiées dans la deuxième moitié de l'intermenstrium, c'est-à-dire du 15^e au 28^e jour, seulement 3,8 % des femmes n'ont plus revu leurs règles et dans 96,2 % des cas, les règles sont encore apparues pour disparaître entièrement ensuite.

Les auteurs concluent : 1° Les irradiations effectuées, dans la première moitié du cycle jusqu'au 14^e jour, attaquent un follicule en maturation ou bien un corps jaune jeune ;

2° Les irradiations effectuées dans la deuxième moitié de l'intermenstrium attaquent un corps jaune à la période d'état.

On peut considérer cette méthode comme approximative mais elle ne se prête pas à une détermination précise de la ponte ovulaire.

J. WATRIN et A. HAMANT, en 1920, pensent que la ponte ovulaire chez la femme se fait à une époque invariable : 12 à 14 jours avant la date de l'apparition des règles. Ils admettent qu'il n'y ait pas qu'une simple coïncidence entre l'apparition du flux menstruel et la phase d'activité maxima des cellules lutéiniques (comme le pensent Dubreuil et Regaud) ; mais d'accord avec Fraenkel, Ancel, Bouin et Villemin que « le corps jaune,

par sa sécrétion interne, conditionne la menstruation chez la femme ».

Ce fait, ils l'ont démontré par des examens macro et microscopiques sur les ovaires de 4 femmes réglées périodiquement, tous les 28 jours ; ces ovaires ont été recueillis à des dates plus ou moins rapprochées de la période menstruelle :

1° Sur un premier ovaire, provenant d'une femme opérée 14 jours avant la date d'apparition des règles, la section montre un follicule de de Graaf qui vient de se rompre ;

2° Sur un deuxième ovaire, recueilli dix jours avant la période menstruelle, le corps jaune déjà différencié occupe un des pôles de l'organe ;

3° Sur un troisième ovaire provenant d'une femme opérée 5 jours avant la date de ses règles le corps jaune est particulièrement net, considérablement développé ;

4° Sur un quatrième ovaire recueilli 5 jours après la fin de l'écoulement menstruel ils constatent un corps jaune en voie d'atrophie.

Les préparations histologiques montrent nettement que les éléments glandulaires constitutifs du corps jaune augmentent de nombre et surtout de volume jusqu'au jour où apparaît l'écoulement cataménial. A ce moment ils ont atteint leur développement maxima.

SCHICKELÉ en 1921 reprend comme point de départ le follicule qui vient de faire sa déhiscence. Pour rechercher la date de la ponte ovulaire la méthode portant en elle-même le maximum de sécurité paraît être, pour l'auteur, celle qui repère le follicule fraîchement rompu

en groupant autour de lui d'un côté, les follicules arrivés à maturation dont la ponte est imminente, et de l'autre les follicules, corps jaunes en état de prolifération cellulaire avec amorce de prolifération vasculaire encore bien munis de leur déchirure fraîche et béante.

Schickelé ne tient compte, pour apprécier la date de l'ovulation que des cas où à la laparotomie on a trouvé des follicules fraîchement rompus. Il réunit ainsi 20 cas (dont 5 personnels, 1, de R. Meyer ; 1, de Hegar ; 6, de Schröder ; 5, de Ruge II et 2, cas de Reush). Douze fois sur ces 20 cas l'ovulation se serait produite entre le 1^{er} et le 15^e jour, 1 fois la veille de la menstruation, 6 fois entre le 15^e et le 20^e jour et 1 fois le 21^e jour.

L'ovulation a donc lieu le plus souvent dans la première quinzaine du début ou probablement même dans la première huitaine après la fin des règles. Réunissant 16 autres cas où la rupture folliculaire était imminente il trouve que 10 fois la date correspondait à la première huitaine après le début des règles, 2 fois pendant les règles et 4 fois entre le 18^e et le 24^e jour.

L'auteur ne croit pas nécessaire d'insister particulièrement sur l'importance apparente de la première huitaine après la menstruation. Il suffit de dire que la déhiscence des follicules mûrs peut se faire à peu près chaque jour d'une menstruation à l'autre.

TSCHIDERWAHN en 1921, élève de Fraenkel, reprend les travaux de son maître pour répondre aux objections faites par Ruge II, qui dit « que si le follicule se rompt à moins de 10 jours des prochaines règles, le corps jaune apparaîtra trop tard pour pouvoir déterminer les mo-

difications prémenstruelles de la muqueuse utérine ». Il soutient que son maître, dans les tableaux des résultats opératoires de l'ovulation, n'a pas voulu dire que c'est le 18^e ou le 19^e jour que le follicule se rompt, parce qu'il trouva déjà un corps jaune jeune le 10^e jour, indiquant une rupture datant de 1 à 3 jours.

Tschiderwahn nous fournit lui-même un tableau opératoire des 26 femmes dans lequel nous sommes frappé particulièrement par 8 cas opérés pendant les règles où il ne trouve jamais un corps jaune jeune ni un follicule en imminence de rupture. Dans 14 cas il trouva le corps jaune jeune du 11^e au 21^e jour et une seule fois le 24^e jour du cycle.

L'auteur fait un tableau complet de 80 cas laparotomisés de son maître et de lui-même dans lesquels furent trouvés des corps jaunes jeunes et il tire une conclusion : que la date de la ponte ovulaire de Schröder est tardive (14^e jour) et celle de Ruge II trop précoce (1^{er} jour), d'après lui elle est variable suivant individu et chez un même individu : elle se fait du 10^e au 26^e jour du cycle, ce qu'il confirme par la recherche d'un test clinique (voir deuxième partie).

E. NOVAK, en 1925, critique la détermination de la date de l'ovulation à l'aide du corps jaune que l'on trouve par l'inspection, au cours de la laparotomie, saillant, volumineux à la surface de l'ovaire, en insistant sur le fait que si l'on ne trouve pas de corps jaune superficiel cela ne veut pas dire qu'il n'y a pas de corps jaune à l'intérieur de l'ovaire démontrable par les coupes. D'ailleurs la présence d'un corps jaune volumineux (Léopold) n'indique pas que

L'ovulation vient de se produire, le corps jaune de ce type représentant seulement un degré de développement avancé qui demande plusieurs jours. L'ovulation a lieu bien avant que le corps jaune n'atteigne son plein développement (4 à 5 jours avant la menstruation). Il admet l'opinion de l'école allemande (Meyer, Schröder) que généralement la rupture folliculaire a lieu du 12^e au 14^e jour du cycle, mais néanmoins dans certains cas la rupture peut avoir lieu avant le 5^e jour, dans les autres après le 18^e jour (il existe aussi des variations individuelles).

KNAUS en 1929 à l'aide de sa méthode biologique (voir deuxième partie), se basant sur les relations étroites qui existent au point de vue fonctionnel entre la musculature utérine et le corps jaune, détermine la date de l'ovulation entre le 14^e et le 16^e jour du cycle de 4 semaines. L'auteur va encore plus loin, admettant que l'ovulation, la fécondation et la nidation se font entre le 14^e et le 16^e jour de telle façon que l'œuf implanté empêche la dégénération du corps jaune et l'apparition des règles.

OGINO en 1930 pense que l'ovulation s'effectue entre le 16^e et 12^e jour, avant les règles attendues, car il juge plus logique d'exprimer la date de l'ovulation par rapport aux prochaines règles, la menstruation étant liée à l'ovulation qui l'a précédée et non pas à celle qui la suit. On n'a plus ainsi à tenir compte des irrégularités du cycle ou de ces anomalies de durée. Il base son opinion sur 118 cas laparotomisés (parmi lesquels 80 cas ont un cycle tout à fait normal, les autres 38 cas irréguliers). Dans tous ces cas il examine les ovaires au point de vue des follicules mûrs, follicules rompus et des corps jaunes.

Dans ces 80 cas il examine 35 corps jaune et divise les stades d'évolution du corps jaune en : a) stade de prolifération du 16^e au 12^e jour ; b) stade de vascularisation, du 15^e au 8^e jour ; c) Stade d'évolution maxima entre le 11^e et le 1^{er} jour avant les règles attendues. Les relations entre le corps jaune et la muqueuse utérine ont été étudiées par l'auteur dans 89 cas et il constate que le développement maxima du corps jaune va parallèlement avec la muqueuse utérine prémenstruelle et le stade de vascularisation du corps jaune va parallèlement avec la deuxième moitié de l'intermenstrium, et le stade de prolifération avec le milieu de l'intervalle. Cette subdivision en 3 stades d'évolution du corps jaune permet de démontrer que la date de l'ovulation est entre le 16^e et le 12^e jour avant les prochaines règles.

Q.-U. NEWEL, EDGARD ALLEN, J.-P. PRATT, L.-J. BLAND, etc., en 1930, reprennent les travaux de Corner et Allen qui avaient recherché les ovules dans les trompes de singes. Au cours de la laparotomie chez les femmes ils ont injecté dans le fond de l'utérus du sérum physiologique qu'ils ont recueilli par une trompe, l'autre étant obturée entre deux doigts et le col obturé par un clamp.

Ils ont opéré 90 femmes aux différents moments du cycle cataménial et surtout entre le 12^e et le 16^e jour après le début des règles. Parmi ces 90 cas, ils ont cru trouver dans 9 cas entre le 12^e et le 16^e jour des ovules dans les trompes, qui correspondaient à des corps jaunes jeunes trouvés dans les ovaires. De ces 9 cas seulement 5 ont été identifiés histologiquement comme ovules, sur les 4 autres : 3 ovules en dégénérescence et 1 cellule

d'origine péritonéale. Par conséquent nous voyons, que dans les 5 cas dans lesquels ils ont trouvé des ovules dans les trompes, l'ovulation a eu lieu le 15^e, le 14^e et le 13^e jour après le début des règles.

P. WERNER en 1931 étudiant chez les animaux les relations entre l'ovulation et le coït constate, que pour que la fécondation ait lieu il faut que le coït suive de très près la rupture folliculaire. Pour la femme il admet que la date de la ponte résultant des recherches de Knaus, c'est-à-dire entre le 12^e et le 14^e jour après le début des règles est en même temps le moment optimum de la fécondation et qu'en dehors de ces moments les femmes sont stériles. La stérilité de la femme du 18^e au 28^e jour du cycle, semble pour l'auteur résulter du fait suivant : Grosser expérimentant sur les chiennes sacrifiées en série, après fécondation, constate que l'ovule met 4 jours pour franchir la trompe et 10 jours pour se nider dans l'utérus. Werner admettant qu'un minimum de 10 jours sépare la fécondation de la nidation, conclut que ce minimum est nécessaire pour que le corps jaune gravidique, qui commence à se former dès la fécondation ait le temps d'arriver à un développement tel, qu'il puisse empêcher la menstruation, sans quoi les règles surviennent et l'œuf est entraîné. Chez les femmes à cycle menstruel de 3 semaines il faut que la fécondation ait lieu au moins 11 jours avant les règles attendues. Par conséquent le temps de l'ovulation et de la fécondation est ici entre le 4^e et le 10^e jour du cycle. Chez les femmes à cycle tout à fait irrégulier, ou bien atteintes d'aménorrhée, l'auteur ne peut donner aucune règle.

DEUXIÈME PARTIE

DÉTERMINATION DIRECTE DE LA DATE
DE L'OVULATION
PAR LA RECHERCHE
D'UN TEST CLINIQUE OU EXPÉRIMENTAL

Les différents travaux que nous avons passés en revue malgré leur valeur scientifique indiscutable aboutissent à des conclusions parfois diamétralement opposées, et montrent qu'il est impossible d'assigner à l'ovulation une date fixe par rapport à la menstruation.

Il semble donc logique de rechercher un test qui permette la détermination directe de l'ovulation, mais il semble nécessaire que ce test soit d'un emploi pratique pour être appliqué facilement à un très grand nombre de femmes. Ainsi l'erreur tenant à l'interprétation personnelle de chaque auteur et au petit nombre des cas observés par chacun tendra à s'abaisser par suite du jeu de la loi des grands nombres.

Une série de tests d'ovulation ont été proposés, que nous allons passer successivement en revue.

1° RECHERCHE DE LA DOULEUR MOYENNE

Le premier qui considéra la douleur moyenne comme un signe de l'ovulation fut FEHLING. Il a réuni cinq cas où vers le milieu du cycle menstruel apparaissait une crampe douloureuse dans l'hypochondre droit ou gauche. Fehling pensait « qu'il fallait séparer l'ovulation de la menstruation par un laps de temps, si l'on voulait interpréter la douleur intermenstruelle comme extériorisation de l'ovulation ». Il attribua cette douleur à des contractions des trompes malades qui ne pouvaient pas recevoir l'ovule pondue.

Citons quelques opinions de différents auteurs qui essaient de définir la douleur moyenne :

R. SCHROEDER s'exprime : « Chose bizarre, chez certaines femmes, on trouve à peu près vers le milieu de l'intervalle une douleur qui, dans la plupart des cas, a une explication pathologique mais qui peut exister aussi sans trouble décelable ».

HOFMEYER « prétend que l'opinion courante concernant la douleur moyenne envisage l'ovulation ».

OPITZ « la douleur moyenne doit être due à l'hyperhémie de l'ovulation ».

KUSTNER : « la douleur moyenne est un signe caractéristique d'une endométrite chronique ».

STRATZ, en 1924, se basant sur les travaux de Fraenkel, prétend que la douleur moyenne est en rapport avec l'ovulation comme la dysménorrhée avec la menstruation. La douleur s'accompagne d'une tuméfaction et d'une sensibilité extrême à la pression de l'ovaire, elle coïncide avec le jour de la ponte ovulaire et par conséquent peut être considérée d'après l'auteur comme symptôme d'une ovulation douloureuse.

TSCHIDERWAHN en 1921 rapporte l'observation d'une malade qui vient le consulter pour une douleur pendant l'intermenstrium. L'auteur demande à la malade de noter la date de l'apparition de la douleur pendant plusieurs mois ; elle apparut au plus tôt le 14^e jour et au plus tard le 22^e jour après le début des règles. L'auteur n'est pas d'accord avec Fehling pour l'explication de cette douleur, il pense qu'elle a sa cause dans l'ovaire même par compression des nerfs ovariens au moment de la rupture folliculaire. Pour cela il fait venir sa malade au moment même de la douleur et l'examen montre que la douleur spontanée et provoquée est localisée au niveau d'un ovaire tuméfié.

ADLER en 1927 insiste également sur ce signe de la douleur moyenne, qui siège dans la région utérine et qui irradie vers la région lombaire, durant 24 à 36 heures pour cesser brusquement. Il y a des femmes chez lesquelles toutes ces manifestations de la ponte peuvent être très atténuées sous forme d'un malaise général. De même chez la même personne ces manifes-

tations n'existent pas tous les mois et varient d'intensité. Elles seraient plus marquées, s'il existe au niveau du col une inflammation plus ou moins intense. L'auteur insiste sur la présence quelquefois d'une symptomatologie complexe, qui, méconnue, peut avoir de graves conséquences : au milieu du cycle menstruel, c'est-à-dire à peu près entre le 13^e et le 16^e jour après le début des règles, apparaissent des douleurs du côté gauche ou droit du petit bassin, pouvant irradier dans tout l'abdomen et les lombes, et s'accompagnant quelquefois de vomissements, d'arrêt des matières et des gaz. La température peut monter jusqu'à 37,8, ou 38° ou bien rester normale. Le pouls n'est pas modifié. L'abdomen dans sa partie inférieure peut être légèrement météorisé. Le toucher est le plus souvent négatif. Ce syndrome peut prêter à confusion avec une appendicite ou une salpingite aiguë. L'auteur rapporte l'observation d'une jeune fille âgée de 19 ans, qui irrégulièrement réglée à partir de 17 ans, présenta souvent des aménorrhées de six semaines à 3 mois. Quelques jours après les dernières règles la malade se plaint brusquement de douleurs intenses du côté droit. Légère contracture abdominale, plus marquée à droite qu'à gauche, des vomissements. La température à 37,9, pouls 64. Le chirurgien supposant une appendicite fait une laparotomie. L'appendice est sain ainsi que la vésicule biliaire. L'exploration du Douglas montre un liquide séreux sanguinolent. Sur l'ovaire droit, légèrement augmenté, on note une petite cupule à bords saillants dans laquelle il reste un peu de liquide hémorragique correspondant à un follicule

récemment rompu. En dehors de cela rien de particulier du côté des organes génitaux. Chose curieuse la malade un an auparavant, après une aménorrhée de trois mois, avait présenté une symptomatologie analogue. Déjà à ce moment on suspecta une appendicite.

Ogino rapporte les recherches de son élève Ando, qui suivant pendant plusieurs mois quelques malades, trouve toujours la douleur moyenne entre le 12^e et le 16^e jour des règles attendues.

M. Seguy nous a communiqué l'observation suivante :

Mme R..., 32 ans, régulièrement réglée tous les 28 jours, durant 4 jours. Cette malade accuse une sensibilité de tout le ventre qui débutant le 12^e jour, cesse le 16^e jour de son cycle. La malade insiste sur la brusquerie de la cessation de la douleur, elle revient régulièrement chaque mois avec des variations de durée infimes.

2^e HÉMORRAGIE INTERMENSTRUELLE

L. ADLER en 1927 admet que la ponte ovulaire a lieu généralement au milieu de l'intervalle des règles, c'est-à-dire à peu près entre le 13^e et le 16^e jour du cycle. A ce moment certaines femmes bien portantes présentent de la fatigue, de l'abattement, de la nervosité et de l'excitation sexuelle. Toutes ces manifestations disparaissent au bout de 2 à trois jours. Chez d'autres on peut constater en dehors des signes généraux précédents, des pertes claires ou rosées ou bien même des pertes sanguines plus ou moins abondantes. Quelquefois ces pertes sanguines peuvent être tellement abondantes

qu'elles simulent les règles et les malades indiquent qu'elles ont leurs règles tous les 14 jours. Seulement un examen approfondi du caractère et de l'abondance des pertes sanguines pourra les distinguer des véritables règles. Cette perte sanguine correspond pour l'auteur à l'écoulement sanguin que l'on voit survenir chez l'animal au moment du rut associé à la desquamation vaginale.

M. Séguy nous a communiqué l'observation suivante :

Mme H. . . , 31 ans, réglée tous les 25 jours pendant 6 jours présente une petite perte de sang en pluie survenant le 13^e jour de son cycle. La date de cette hémorragie varie très peu chaque mois, oscillant entre le 11^e et le 13^e jour. La quantité totale du sang perdu ne dépasse pas une demi-cuillerée à café. Chez cette femme, trois ou quatre jours avant la perte sanguine il existe une sécrétion cervicale, claire, translucide, abondante, sur laquelle nous insistons longuement plus loin et qui prend fin le lendemain de la perte de sang.

3^e MÉTHODE DE KNAUS

Knaus, de 1929 à 1932, a bâti une méthode biologique de recherche de l'ovulation, sur les faits suivants : La musculature utérine de tous les mammifères a des contractions spontanées *in vivo* et *in vitro*. Ces contractions augmentent d'intensité et de tonus par injection d'hypophyse postérieure. Or chez la lapine où l'ovulation provoquée se produit 12 heures après le coït (Sobota), on voit le muscle utérin devenir insensible à l'action

de l'hypophyse 32 heures après le coït. Knaus explique cette perte de la sensibilité à l'hypophyse postérieure par l'action inhibante de la sécrétion interne du corps jaune sur la musculature utérine. L'auteur a appliqué ces données expérimentales à la femme. Enregistrant les contractions de l'utérus rempli de iodipine, il note que ces contractions sont nettement augmentées par les injections d'hypophyse postérieure pendant les 14 premiers jours après le début des règles (chez une femme réglée tous les 28 jours). A partir du 16^e au 18^e jour l'action de l'hypophyse disparaît complètement. La réaction de l'utérus à l'hypophyse ne réapparaît que 24 heures avant la menstruation. La perte de la sensibilité de la musculature utérine serait due à la présence de l'hormone du corps jaune. Sa réapparition correspondrait à l'extinction de la sécrétion du corps jaune. Il admet que l'action du corps jaune se fait sentir 24 ou 48 heures après son début, ce qui mettrait la date de l'ovulation entre le 14^e et le 16^e jour.

Knaus cite le cas d'une femme âgée de 35 ans qui vint le consulter pour stérilité. Rien d'anormal au point de vue génital, perméabilité tubaire complète, règles toutes les 4 semaines durant trois jours. La recherche de la date de l'ovulation chez la malade à l'aide de sa méthode donna la clef de la stérilité. La courbe montra une réponse utérine vis-à-vis de l'hypophyse existant encore le 20^e jour, c'est seulement à partir du 23^e jour du cycle que l'utérus ne répondait plus. Par conséquent il s'agissait d'une ovulation tardive ayant lieu après le 20^e jour. Knaus dit que chez les femmes nor-

males l'ovulation et la fécondation se font entre le 14^e et le 16^e jour du cycle, de façon que la nidation de l'œuf puisse se faire au moment favorable pour empêcher la dégénérescence du corps jaune et l'apparition des règles. Dans le cas de la femme stérile rapporté plus haut, à cause de l'ovulation tardive, même si l'œuf est fécondé il arrive dans la cavité utérine déjà au moment des règles et par conséquent sa nidation est impossible.

L'auteur rapporte une observation d'une jeune femme qui sur ses conseils pendant un an et demi, n'ayant pas eu de rapports du 14^e au 16^e jour du cycle est restée stérile. Au bout de ce temps, ayant des rapports du 14^e au 16^e jour elle devint aussitôt enceinte.

WITTENBECK en 1930 cherche la date de l'ovulation chez 30 femmes à l'aide de la méthode de Knaus. Dans 23 cas il ne constate plus de réaction hypophysaire le 14^e jour du cycle ; 4 autres cas montrent une extinction de l'action hypophysaire plus précoce vers le 11^e jour du cycle correspondant à une ovulation entre le 9^e et le 10^e jour. Dans un seul cas la réaction hypophysaire existait encore le 22^e jour du cycle de 28 jours. Une laparotomie pratiquée chez cette malade pour une rétroflexion utérine montra la présence d'un corps jaune dans l'un des ovaires. L'examen histologique indiqua un corps jaune à la période d'état.

4^e MÉTHODE DE L'INTERFÉROMÉTRIE

Le sérum de chaque individu renferme des ferments spécifiques capables de disloquer plus ou moins activement les albumines tissulaires des diverses glandes endocrines. On met donc en contact à 38° pendant 20 ou 24 heures, 0 cc. 5 de sérum (dont on cherche l'activité fermentaire) avec 5 mmgr. d'un complexe d'albumines de la glande choisie, réactif tissulaire nommé opzime (HIRSH). Sous l'action du ferment spécifique sanguin s'opère la dégradation du réactif tissulaire dont une partie disloquée, solubilisée, passe dans le sérum et en augmente plus ou moins la concentration moléculaire. Cette augmentation de concentration moléculaire qui révèle dans une certaine mesure l'intensité de l'activité fermentaire est évaluée au moyen de l'interféromètre de Zeiss.

MM. DESAUX et GUILLAUMIN ont remarqué que les résultats fournis par l'interférométrie variaient considérablement pour la même femme, suivant les différentes phases du cycle menstruel. Ils admettent que la diminution de l'activité fermentaire à l'égard d'une glande donnée est la conséquence de l'hyperfonctionnement de cette glande, tandis qu'une augmentation de l'activité fermentaire correspondrait à une phase d'hypofonctionnement de cette glande.

Ces auteurs ont établi une courbe de fonctionnement au cours du cycle cataménial pour presque toutes les glandes endocriniennes. Nous ne retiendrons parmi tous ces résultats, que ceux concernant l'hypophyse

antérieure dont les rapports avec l'ovulation sont bien connus et ceux du fonctionnement total de l'ovaire. Nous attachons surtout de l'importance aux recherches sur le corps jaune dont le dosage direct dans le sang ou dans les urines est actuellement encore impossible.

La possibilité de déterminer le moment où la sécré-

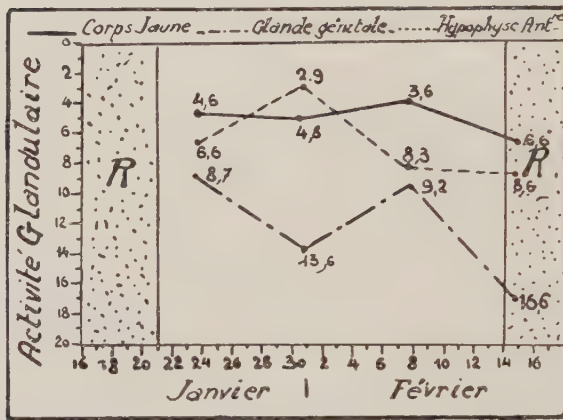


Figure représentée sous forme d'activité glandulaire, inversement proportionnelle à l'activité fermentaire.

tion du corps jaune commence à se faire sentir a un très grand intérêt car ce moment correspond à une date très voisine de la rupture folliculaire. On peut résumer les variations du fonctionnement de ces glandes au cours du cycle cataménial par le schéma suivant établi d'après les examens interférométriques publiés par MM. Desaux et Guillaumin.

5° DOSAGE DE LA FOLLICULINE

Les travaux récents ont isolé au niveau du follicule de de Graaf une hormone que l'on a appelée folliculine (Courrier). Cette folliculine a une action démontrée sur la muqueuse utérine dont elle entraîne la prolifération. Mais d'autre part elle passe dans le sang où on peut la déceler par injections à l'animal soit directement de sérum, si elle est très concentrée, soit après extraction (Frank et Goldberger) et mise en solution. On la retrouve enfin dans les urines de la femme au cours du cyclecataménial (Von Loewe, 1923) où on peut également la doser. Nous ne connaissons d'ailleurs pas encore les relations dans le temps entre la formation et l'élimination de la folliculine. Les variations anatomiques du follicule à la surface de l'ovaire, qui grossit peu à peu jusqu'à son éclatement pouvaient *a priori* faire penser à des variations dans le taux de folliculine émise, le maximum devant logiquement correspondre au moment où la source folliculaire est maxima, c'est-à-dire juste avant la rupture.

On a donc fait des dosages presque quotidiens de la folliculine dans le sang et dans les urines. A ce propos il est juste de faire remarquer qu'il n'y a pas forcément correspondance entre les taux de la folliculine dans les urines et ceux du sang. Il est possible que la folliculine ne soit éliminée par les reins qu'à une certaine concentration dans le sang, ce qui équivaut à un véritable seuil rénal.

a) Dosage de folliculine dans le sang

Pensant que les variations de la quantité de la folliculine émise par le follicule seraient appréciées avec le plus d'exactitude par des dosages dans le sang, plusieurs auteurs se sont occupés de la question.

Franck rapporte deux courbes dans lesquelles le maximum de l'hormone sexuelle apparaît du 20^e au 28^e jours après le début des règles.

Siebke faisant 106 dosages aux différents moments du cycle trouve des résultats extrêmement variables suivant les femmes. Il évalue la quantité de l'hormone circulant pendant le cycle chez des femmes bien portantes à moins de 100 unités souris dans la première moitié du cycle, mais cette quantité peut monter de 100 à 150 et même 200 U. S. pour tomber rapidement au-dessous de 100. Il ne trouve pas de variations du taux de folliculine en corrélation avec des variations dans l'abondance des règles.

Il est vraisemblable que dès sa formation la folliculine passe dans le sang ou dans la lymphe, ce qui explique les petites quantités (quelque unités souris) trouvées au niveau des cellules thécales et granuleuses du follicule et du liquor folliculi. De même elle va se fixer très rapidement sur les organes et en particulier au niveau de l'utérus, ou va être éliminée car au début de la maturation du follicule elle n'est pas décelable dans le sang, alors qu'on la trouve dans les urines. Certaines de ces femmes ont une concentration maxima de folliculine le 26^e jour du cycle, ce qui a frappé l'auteur,

mais en regardant le tableau qu'il a publié on trouve également le même jour des dosages négatifs chez d'autres femmes. En particulier chez une de ces femmes le dosage fait 4 jours avant les règles donne un résultat négatif.

L'interprétation des résultats qu'il donne est très difficile. Ce qui semble ressortir avec le maximum d'évidence de ces recherches c'est que tous les dosages faits entre le 1^{er} et le 11^e jour après le début des règles sont tout à fait négatifs. A partir du 12^e jour on trouve des résultats contradictoires suivant les femmes examinées.

b) Dosage de folliculine dans les urines

La difficulté du dosage de la folliculine dans le sang a conduit les auteurs à envisager le dosage, plus facile dans les urines. Siebke est le premier (1929) qui ait publié des résultats de dosages de folliculine dans les urines faits en série chez 20 femmes. Il a choisi parmi les résultats obtenus 9 courbes les plus schématiques : »

Courbe n° 1 : la folliculine augmente notablement dans les urines le 7^e jour après le début des règles (116 U. S.). Elle augmente progressivement pour atteindre le maximum les 14^e, 15^e et 16^e jours (180 U. S.). Elle redescend brusquement le 18^e jour (40 U. S.), et reste basse jusqu'aux prochaines règles.

Courbe n° 2 : ne donne pas un tableau complet des modifications de folliculine urinaire au cours du cycle, nous constatons seulement un taux de folliculine de 21 U. S. les 14^e et 15^e jours qui monte brusquement à 128

U. S. le 17^e, 18^e et 19^e jour pour redescendre aussitôt après.

Courbe n° 3 : nous montre 3 poussées de folliculine : une le 7^e, 8^e et 9^e jour (67 U. S.), une seconde le 16^e, 17^e et 18^e jour (63 U. S.), et une troisième poussée du 21^e au 24^e jour, d'ailleurs la plus importante (110 U. S.).

Courbe n° 4 : présente une première ascension à 73 U. S. le 8^e, 9^e et 10^e jour après le début des règles et une deuxième ascension le 18^e, 19^e et 20^e jour à 55 U. S..

Courbe n° 5 : marque une ascension progressive à 113 U. S. le 21^e, 22^e et 23^e jour du cycle pour redescendre brusquement à 14 U. S. le 25^e jour après le début des règles.

Courbe n° 6 : présente une montée de folliculine à 97 U. S. le 6^e et 7^e jour après le début des règles, poussée ayant commencé pendant les règles (62 U. S.)

Courbe n° 7 : nous rapporte une 1^{re} montée de folliculine du 10^e au 15^e jour après le début des règles à 68 U. S. et une deuxième ascension qui débutant le 25^e jour du cycle atteint son maximum le premier jour des règles suivantes (76 U. S.)

Courbe n° 8 : quantité minime de folliculine de 6 à 8 U. S. au cours du cycle, s'élevant seulement à 50 U. S. le 19^e, 20^e et 21^e jour du cycle de 28 jours.

Courbe n° 9 : montre une ascension rapide le 15^e, 16^e, 17^e jour à 206 U. S. pour descendre rapidement à partir du 18^e jour (146 U. S.) et à 26 U. S. la veille des règles.

6° NOS RECHERCHES PERSONNELLES

A) Dès 1930 ne connaissant pas encore les travaux de Siebke M. Séguay avait pensé à utiliser les variations de taux de folliculine dans les urines pour essayer de déterminer la date de l'ovulation et nous avait confié ces recherches.

M. Simonnet a bien voulu faire pour nous en série, des dosages de folliculine dans les urines, tous les deux jours chez onze femmes différentes pendant 1 mois. Certaines de ces femmes ont même été suivies pendant deux mois différents.

L'extraction de la folliculine a été réalisée suivant la technique de M. Simonnet très voisine de celle de Zondek. L'urine amenée a Ph 4,5 est concentrée à demi volume ; elle est ensuite épuisée méthodiquement par 5 volumes d'éther. Les éthers d'extraction réunis sont séchés sur sulfate de sodium anhydre et concentrés à siccité, l'extrait est repris par une petite quantité d'éther anhydre et la partie soluble est mise en solution dans l'huile d'olive officinale. La quantité d'huile employée est telle que un centimètre cube correspond à 100 centimètres cubes d'urine. A partir de cette solution mère on prépare une dilution à parties égales dans

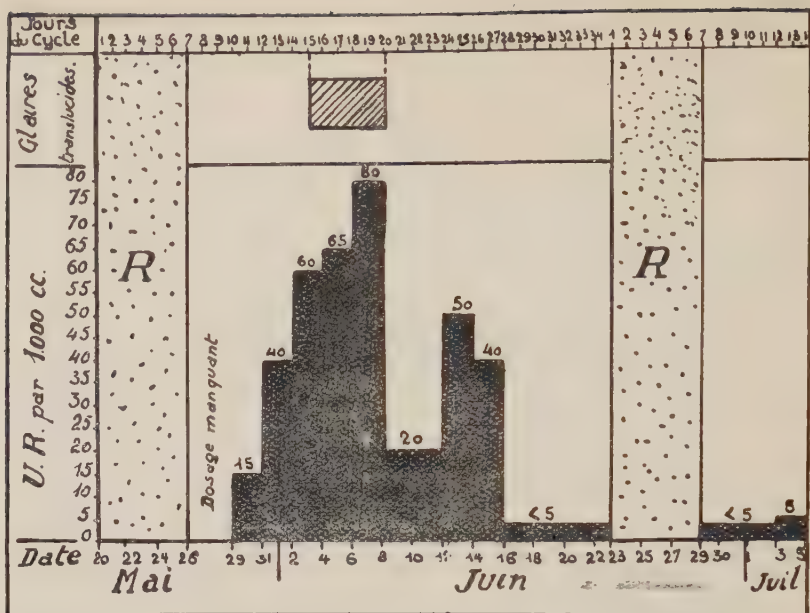


FIG. 1. — Mme G..., 34 ans, réglée tous les 30 jours, stérilité de quatre ans.

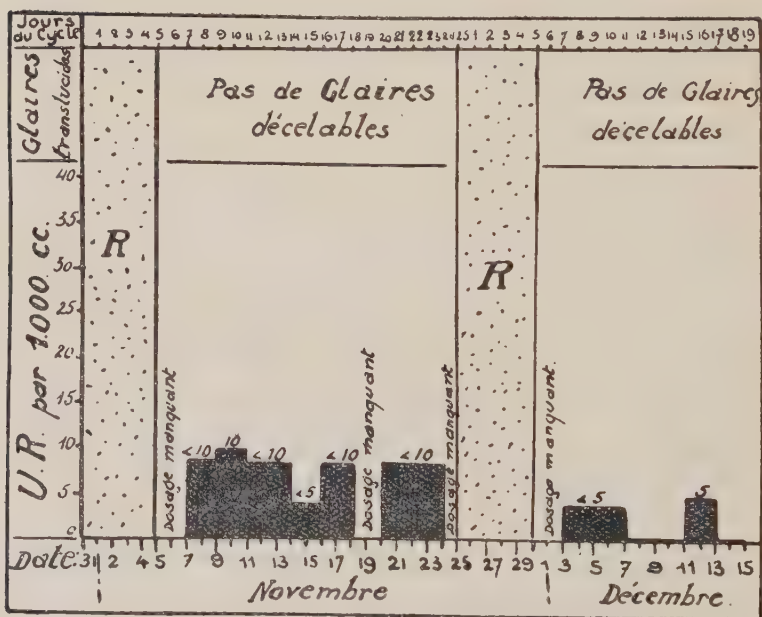


FIG. 2. — Mme L..., 33 ans, réglée tous les 25 jours, stérilité de 11 ans

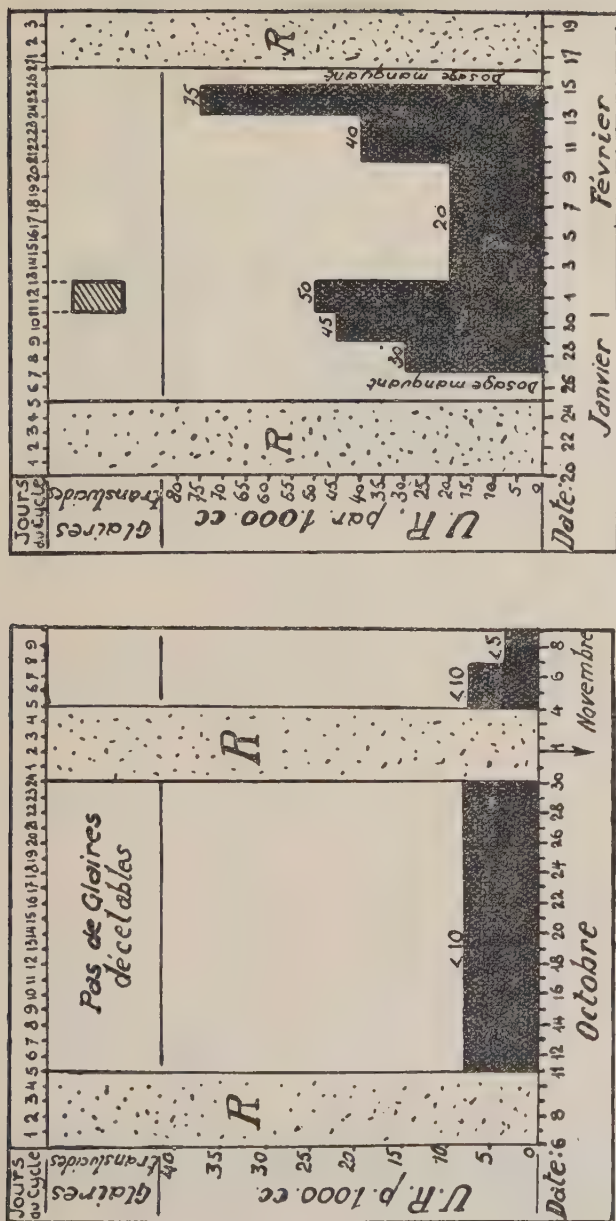


Fig. 3 et 3 bis. — Mme C..., 38 ans, réglée habituellement tous les 26 jours, stérilité de 6 ans.
 Le dosage de folliculine semble indiquer une ovulation seulement au cours du second cycle.

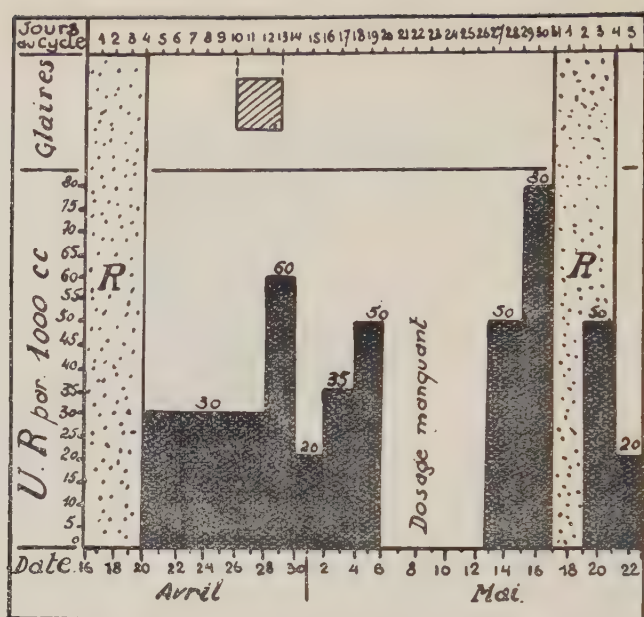


FIG. 4. — Mme P..., 44 ans, réglée tous les 30 jours, 1 enfant

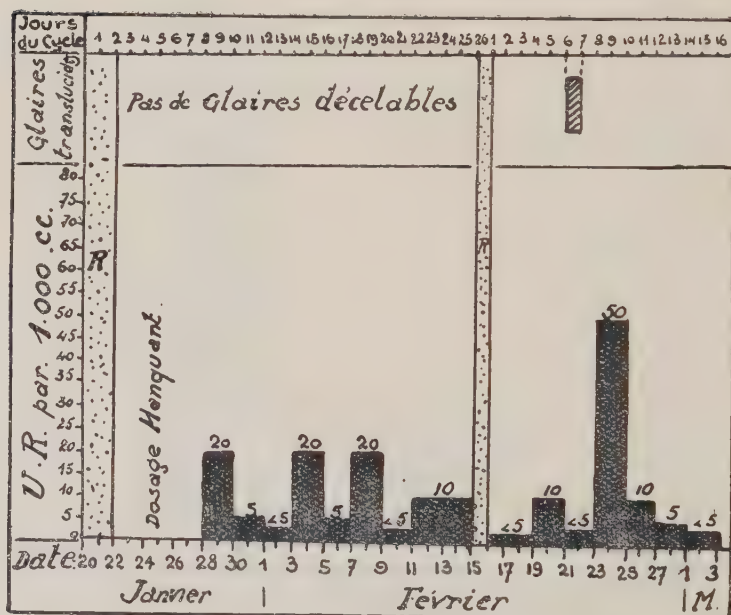


FIG. 5. — Mme M..., 25 ans, réglée tous les 26 jours, stérilité de 8 ans, imputable à une endocervicite, actuellement guérie après traitement par le Filhos.

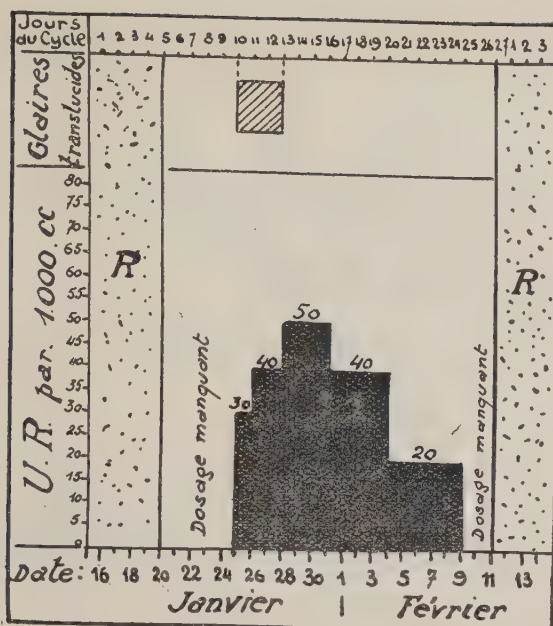


FIG. 6. — Mme S., 32 ans, réglée tous les 27 jours, 1 enfant.

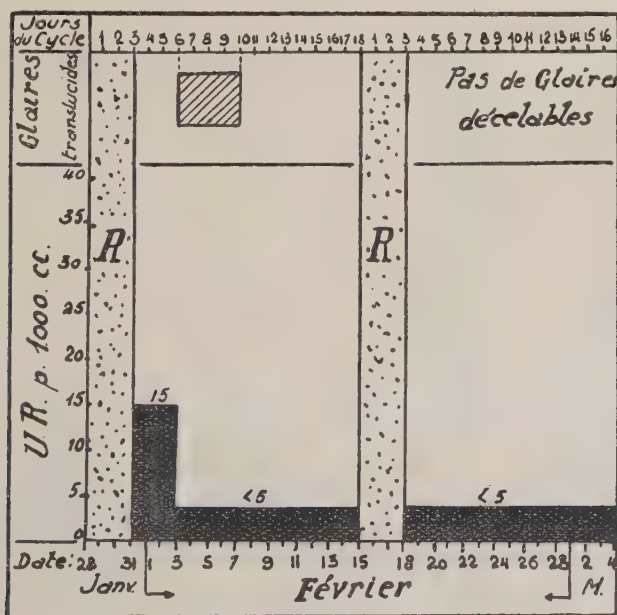


FIG. 7. — Mme V., 36 ans, 1 enfant, réglée habituellement tous les 24 jours, a eu exceptionnellement un cycle de 18 jours.

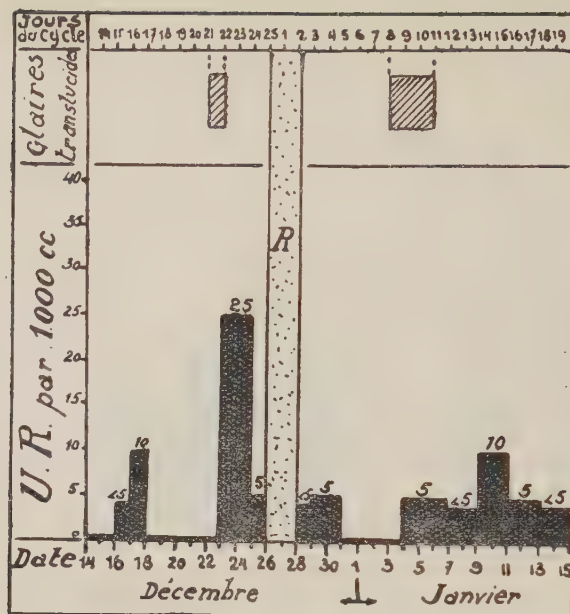


FIG. 8. — Mme H..., 36 ans, réglée tous les 26 jours, stérilité de 12 ans

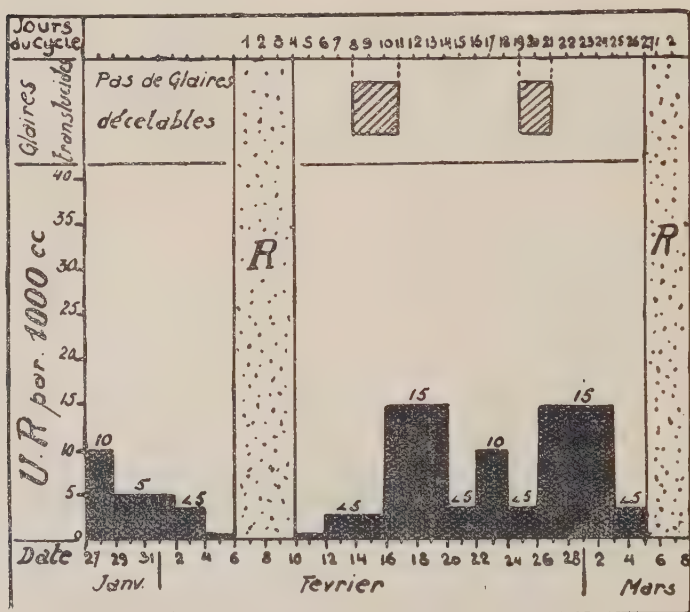


FIG. 9. — Mme M., 38 ans, réglée tous les 28 jours, stérilité de 12 ans

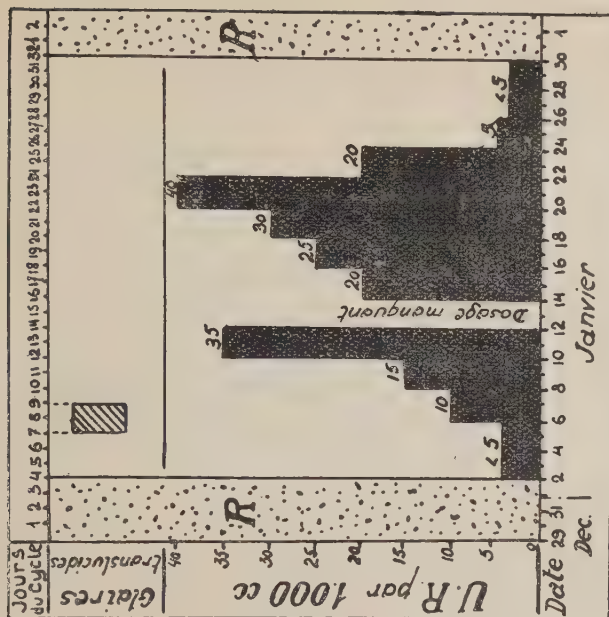
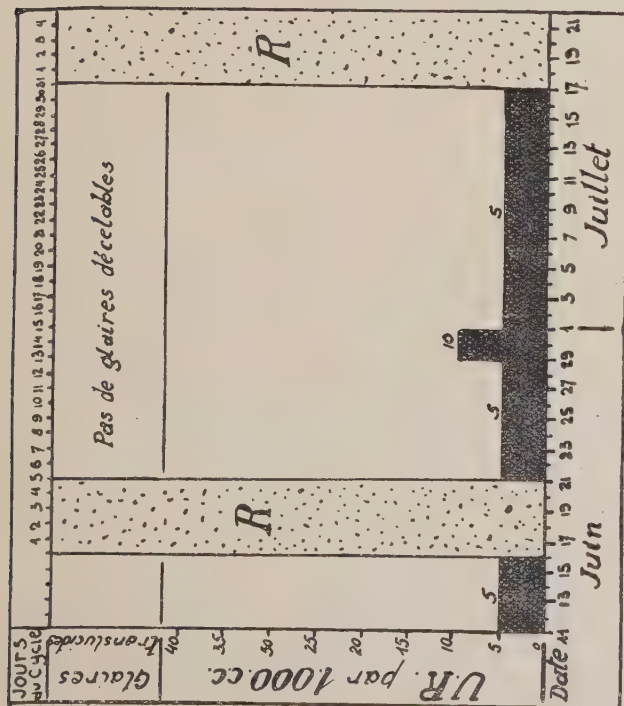


FIG. 10 et 10 bis. — Mme D. . . , 35 ans, stérilité de 9 ans. Deux dosages, dont le deuxième a été effectué six semaines après un traitement de folliculine et hypophyse antérieure injectable (hypophyse antérieure 6 jours après les règles, folliculine 10 unités pendant 10 jours avant les règles).

l'huile. Cette solution est injectée au rat femelle castré et l'on cherche par tâtonnements en employant éventuellement des solutions plus diluées quelle est la plus petite quantité de la solution huileuse qui donne chez l'animal réactif les signes vaginaux de l'œstrus,

Dans ces conditions, il est facile de déterminer avec un degré de précision, qui ne dépend que du nombre des animaux employés, le nombre d'unités de folliculine contenues dans un litre d'urine.

M. Simonnet ne prétend pas que sa méthode d'extraction soit exactement quantitative, mais il estime qu'appliquée d'une manière identique dans tous les cas elle fournit des résultats comparables entre eux.

En réunissant nos courbes à celles de Siebke nous avons 20 femmes dont la folliculine a été dosée dans les urines régulièrement pendant 1 ou deux cycles.

Sur 20 femmes :

7 femmes ont une seule poussée de folliculine entre le 15^e et le 24^e jour du cycle.

6 femmes ont deux poussées d'amplitude inégale, la première du 6^e au 16^e jour, la deuxième du 23^e au 27^e jour.

3 femmes ont deux poussées d'amplitude égale, l'une du 8^e au 13^e jour, l'autre du 23^e au 28^e jour du cycle.

2 femmes ont trois poussées de folliculine, la première le 8^e jour, la deuxième le 16^e, la troisième le 21^e jour du cycle.

2 femmes n'ont aucune poussée.

*
* *

B) En même temps que nous faisons ces recherches

à la consultation de stérilité de Lariboisière MM. Séguy et Vimeux étaient frappés par l'existence, au niveau du col utérin, d'un véritable cycle caractérisé par l'apparition d'une sécrétion glaireuse, filante, fluide et translucide survenant à un moment variable du cycle cataménial ne durant que quelques jours. En dehors des jours où le col utérin contenait cette sécrétion glaireuse translucide il était sec ou contenait des glaires louches.

Les examens ont porté sur 100 femmes suivies régulièrement, tous les 2 jours pendant 1 mois, quelquefois deux. Cette sécrétion glaireuse et translucide a presque toujours été décelable au simple examen du spéculum, dans quelques rares cas l'aspiration du col par la ventouse de Bier a dû être utilisée.

Cette sécrétion translucide n'est pas une sécrétion pathologique, comme beaucoup de gynécologues l'ont cru longtemps et le croient encore. C'est une sécrétion physiologique dont la nécessité semble absolue pour permettre l'ascension des spermatozoïdes vers l'ovule. Les preuves de ce rôle physiologique ont été données par les auteurs dans un article auquel nous renvoyons (MM. Séguy et Vimeux, Gynécologie et Obst. avril 1933).

Ce qui nous intéresse ici ce sont les dates d'apparition de cette sécrétion glaireuse et translucide. Nous pouvons résumer ainsi les résultats obtenus :

Sur **100** femmes saines, ayant une perméabilité tubaire complète, aucune lésion gynécologique perceptible cliniquement et régulièrement réglées tous les 28 jours :

64 ont leur sécrétion glaireuse physiologique, du 10^e au 14^e jour après le début des règles.

13 femmes ont deux poussées de glaires : l'une le 8^e, 9^e et 10^e jour après le début des règles, l'autre le 24^e, 25^e et 26^e jour du cycle.

18 femmes ont des glaires, pourrait-on dire, en permanence avec des augmentations et des diminutions depuis le 6^e jusqu'au 26^e jour du cycle.

5 femmes n'ont pas de sécrétion glaireuse translucide décelable au cours du cycle.

Nous tenons à faire remarquer que certains de ces résultats ont été obtenus chez des femmes consultant pour stérilité et que de ce fait le pourcentage réel est peut-être un peu différent de celui que nous donnons.

Nous avons comparé les résultats obtenus d'une part par la recherche des glaires et d'autre part par les dosages de folliculine en suivant onze femmes à ce double point de vue pendant un mois et même parfois deux.

*
* *

1^o Un premier fait nous a frappé : si chez une femme indemne d'infection cervicale il n'existe de poussée de glaires à aucun moment du cycle cataménial, les dosages simultanés de folliculine dans les urines ne montrent aucune variation importante du taux de folliculine, celle-ci restant à l'état de traces souvent indécélables. Ces faits peuvent prêter à quelques déductions :

a) On peut supposer dans ces cas que les quantités de folliculine émises ont été justes suffisantes pour con-

gestionner la muqueuse utérine et entraîner les règles. Cette hypothèse semble être vérifiée d'une part par les taux importants de folliculine que l'on trouve dans le sang menstruel (200 unités) d'autre part par les faibles quantités de folliculine trouvées dans les urines, ce qui semble indiquer que la teneur dans le sang n'a jamais franchement atteint le seuil d'élimination ;

b) On peut encore admettre que les quantités de folliculine émises ont été insuffisantes pour agir sur les glandes cervicales et provoquer la sécrétion cyclique et translucide habituelle.

c) Les très faibles quantités de folliculine trouvées dans les urines semblent faire présumer de l'absence d'une ovulation vraie au niveau de l'ovaire. En effet chez trois femmes que nous pouvions considérer comme normales (femmes ayant eu au moins deux enfants, le dernier deux ans auparavant) et où nous pouvions supposer *a priori* une ovulation vraie, régulière chaque mois, nous avons trouvé toujours à un moment du cycle cataménial, un décalage du taux de folliculine d'environ 20 unités.

Cette hypothèse semble d'ailleurs avoir un substratum anatomique :

CORNER, d'une part, a pu chez la guenon faire apparaître les règles, sans aucune destruction de muqueuse utérine et sans ovulation préalable, par de simples injections de folliculine de doses croissantes, brusquement interrompues.

LÉOPOLD et RAVARO rapportent les observations de deux femmes ayant des règles régulières et abondantes

(cycle de 28 jours) chez lesquelles deux laparotomies n'ont montré ni follicule en évolution normale, ni corps jaune récent. Dans un cas ils ont trouvé un kyste folliculaire non rompu.

D'ailleurs d'autres auteurs (SCHROEDER, KEIFFER) ont rapporté des observations analogues.

2° Un deuxième fait nous a frappé : lorsqu'il y a une ascension nette et brutale du taux de folliculine au cours du cycle cataménial, toujours cette ascension du taux s'accompagne de la présence de glaires translucides. D'une façon habituelle l'apparition des glaires précède de deux à trois jours le taux maximum de la folliculine ;

3° A côté de ces deux faits indiscutables il y a une série de cas dans lesquels les rapports de l'apparition des glaires et de l'ascension du taux de folliculine ne sont pas aussi nets. C'est en particulier le cas des femmes qui présentent deux poussées de folliculine d'amplitude à peu près égale ou même trois poussées pendant le mois. Dans ce cas-là on voit les glaires ne coexister qu'avec une de ces poussées qui parfois d'ailleurs n'est pas la plus importante. Enfin, dans d'autres cas, les rapports entre les glaires et la folliculine semblent encore plus imprécis et demandent à être précisés par de nouvelles observations.

Toutefois dans la majorité des cas l'apparition des glaires cervicales et l'élévation du taux de folliculine urinaire nous ont paru avoir entre eux des rapports suffisamment étroits pour retenir l'attention.

Le rythme indiscutable de ces deux phénomènes nous a conduit à penser qu'ils peuvent être également

en relation avec l'ovulation. Considérant cette hypothèse comme logique nous avons voulu la vérifier. Nous n'apportons que quelques preuves, mais chacune d'elles nous paraît avoir une réelle valeur.

Le premier groupe de preuves porte sur l'examen des ovaires au cours de laparotomies chez des femmes en période de sécrétion glaireuse translucide :

1° Madame L..., 27 ans, règles douloureuses tous les 26 jours durant 6 jours, avec caillots. Glaires translucides, filantes, débutant 10 jours après le commencement des règles. Opérée le 11^e jour du cycle pour rétroversion fixée. Au cours de l'intervention on examine les ovaires ; l'ovaire droit ne présente rien de particulier, sur l'ovaire gauche on note la saillie très nette d'un follicule tendu de la grosseur d'un pois, pas de trace de follicule franchement rompu, ni de corps jaune récent. (Observation due à l'obligeance de M. Séguy).

2° Madame R..., 26 ans, stérile depuis 5 ans, trompes perméables au lipiodol. Opérée pour rétroversion utérine, appendicite chronique. Glaires translucides du 11^e au 16^e jour du cycle de 28 jours. Opérée le 17^e jour après le début des règles on trouve sur l'ovaire droit un follicule fraîchement rompu contenant encore un peu de liquide séreux (Obs. due à l'obligeance de M. Séguy).

3° Madame S..., 27 ans, opérée le 12^e jour après le début des règles pour une rétroversion utérine.

Cette femme qui, la veille de l'opération, avait une sécrétion cervicale fluide et translucide, n'avait plus

le matin de l'intervention que quelques glaires un peu louches.

La laparotomie (M. Portes) permet de voir au niveau de l'ovaire droit un follicule gros du volume d'une noisette, tendu en imminence de rupture et se rompant spontanément au début de l'intervention. La cavité folliculaire explorée au stylet reste béante et se remplit de sang.

4° Madame D..., 35 ans, deux enfants, réglée tous les 29 jours.

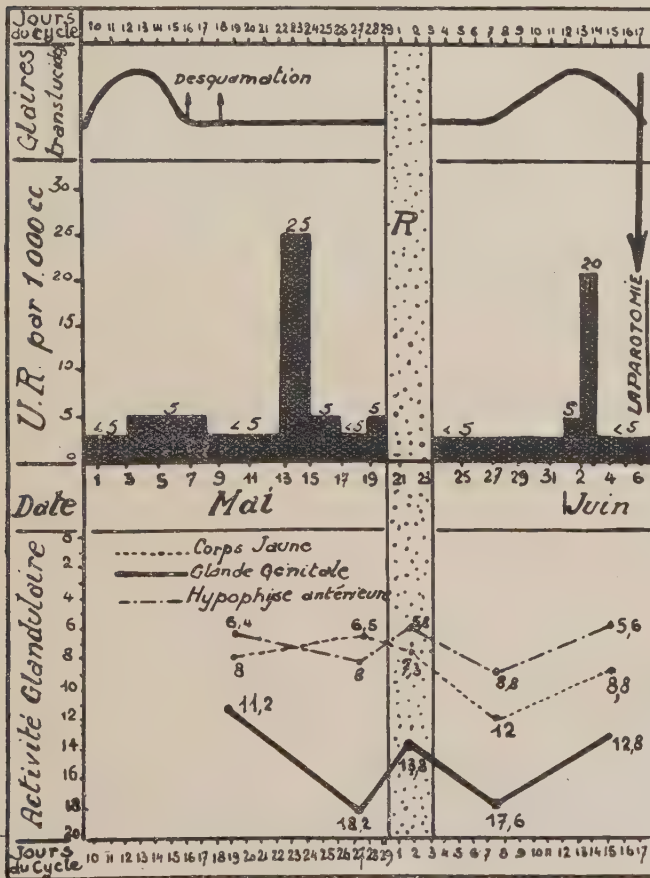
Cette femme a été suivie pendant deux cycles au triple point de vue : recherche des glaires, dosage de folliculine urinaire et l'interférométrie ; elle a montré :

a) une poussée de glaires claires durant trois jours. La première fois le 11^e, 12^e et 13^e jour du cycle. La seconde fois le 12^e, 13^e et 14^e jour, avec une desquamation vaginale survenant le 17^e et 18^e jour du cycle. En dehors de ce moment le col était sec ;

b) Le dosage de folliculine urinaire a montré une poussée extrêmement nette le 23^e et le 24^e jour du cycle à 25 unités rats. Le reste du temps la folliculine est restée au-dessous de 5 U. R ;

c) Nous avons étudié par l'interférométrie grâce au concours de M. Guillaumin le fonctionnement de l'hypophyse antérieure du corps jaune et de la glande génitale (folliculine ?). Le petit nombre d'examen pratiqués (5) à différents moments du cycle nous a permis d'établir pour chaque glande une courbe d'activité glandulaire, inversement proportionnelle à l'activité fermentaire ;

d) Cette femme a été opérée (M. Ségué) le 16^e jour du cycle pour rétroversion utérine. On trouve au pôle su-



Mme D..., 35 ans, deux enfants, réglée tous les 29 jours.

périeur de l'ovaire droit un follicule peu saillant, du volume d'un gros pois. Au niveau de l'ovaire gauche pas de trace de follicule ou de corps jaune récent,

Le deuxième groupe de preuves est constitué par des succès de fécondation artificielle :

1° Madame X..., âgée de 30 ans, stérile depuis 6 ans, dont l'examen gynécologique ne révèle qu'une antéversion utérine très prononcée. Le sperme du mari est normal. Cette femme présente une poussée de glaires translucides du 11^e au 14^e jour du cycle de 29 jours. Insémination utérine au 13^e jour du cycle suivi de grossesse (Obs. due à l'obligeance de M. Séguy).

2° Madame F..., 25 ans, stérile depuis 5 ans. Elle est atteinte de vaginisme n'ayant jamais permis des rapports sexuels malgré les traitements habituels (dilatation, résection de l'hymen, diathermie). Les glaires recherchés au spéculum de vierge apparaissent le 9^e jour pour finir le 12^e jour du cycle de 27 jours. Insémination vaginale le 11^e jour du cycle suivi de grossesse. Accouchement à terme, enfant de 3 kg. 300. Guérison complète consécutive du vaginisme (Obs. due à l'obligeance de M. Séguy).

3° Madame H..., 36 ans, réglée tous les 26 jours, stérilité de douze ans, imputable au mari. *Figure n° 8.*

Cette femme a une sécrétion glaireuse cervicale translucide surtout marquée le 9^e, 10^e et 11^e jour du cycle. Trois fécondations artificielles ont été tentées sans succès à ces dates. Un dosage de folliculine a montré une poussée de folliculine très importante le 22^e et le 23^e jour du cycle (25 U. R.). La même poussée folliculaire a été retrouvée deux mois plus tard à 40 U. R. après un traitement d'un mois de folliculine injectable (10 U. R. pendant 6 jours dans l'intermenstrum). Une nouvelle

fécondation artificielle tentée le 21^e jour du cycle a été suivie de grossesse. Il existait ce jour-là une légère sécrétion cervicale translucide qui n'a duré que 48 heures.

A la suite de ces observations nous pensons qu'on peut être autorisé à considérer comme très probable **un rapport entre l'apparition d'une sécrétion glaireuse translucide au niveau du col utérin, l'augmentation du taux de folliculine dans les urines et l'ovulation.** Nous basant sur ce postulat nous en arrivons aux présomptions suivantes :

1° L'ovulation nous a paru être unique chez environ 60 % des femmes. Conforme en cela à l'avis d'un grand nombre d'auteurs: Ancel, Bouin, Vuillemin, R. Schoeder, Knaus, Ogino, Adler, Allen, Pratt, etc. **Elle a lieu alors en général entre le 12^e et le 23^e jour du cycle.**

Figure n° : 5, 6, 11.

2° L'ovulation peut être double au cours du cycle dans environ 15 % des cas. L'une a lieu peu après la fin des règles, et l'autre un peu avant les règles suivantes. Ceci nous explique l'opinion des anciens auteurs reposant sur les faits d'observation qui disaient que le moment le plus apte à la fécondation était juste avant ou juste après les règles : Costes, Pouchet, R. Meyer, Ruge II, etc.

Figure n° : 1, 3 bis, 9, 10 bis.

3° Dans 20 % des cas l'ovulation peut être multiple, trois ovules ou davantage par mois, pouvant survenir à n'importe quel moment, cependant en général régu-

lièrement espacés au cours du cycle cataménial. Ces ovulations répétées expliquent d'une part la possibilité des grossesses gémellaires par la fécondation de deux ovules simultanés et d'autre part comprennent les recherches de Schickelé et des autres auteurs : Léopold, Grosser, etc... qui prétendent avoir trouvé des follicules mûrs à tous les jours du cycle cataménial.

Figure n° : 4.

4° Dans 5 % des cas il n'y a pas d'ovulation, ou du moins il n'y a pas d'ovulation chaque mois. Ce sont des femmes qui ovulent souvent à des dates très espacées les unes des autres. Ceci explique vraisemblablement les grossesses très tardives survenant après une longue période de stérilité en apparence inexplicable.

Figure n° : 2, 3, 7, 10.

*
* *

Peut-on expliquer ces grandes variations de l'ovulation d'une femme à l'autre ?

Certaines femmes ont des ovaires qui congénitalement ont un riche fonctionnement avec ovulations multiples (ce qui explique l'hérédité gémellaire) et qui vont garder cette richesse de fonctionnement toute la vie génitale. D'autres ovaires au contraire dès la puberté fonctionnent au ralenti par suite de lésions héréditaires (hérédo-syphilis, hérédo-tuberculose, etc...).

D'autre part certaines femmes qui congénitalement avaient des ovaires de très bonne qualité, à ovulation

riche, voient par suite d'affections intercurrentes générales ou locales ces qualités disparaître par dégénérescence kystique ou scléreuses et la déficience de leur ovaire s'accuser de plus en plus.

*
* *

Peut-on chez une même femme expliquer des variations possibles de l'ovulation ?

On peut admettre que toutes les conditions variables du milieu extérieur (climat, alimentation, fatigue, etc ..) agissent sur le fonctionnement ovarien et peuvent de ce fait retentir sur l'ovulation. C'est dans le même sens que s'efforce d'agir l'opothérapie ovarienne.

Certains auteurs (Fraenkel, Meyer, Zangmeister, etc...) ont émis une hypothèse que des variations de la date d'ovulation chez une même femme pourraient être dues à la coexistence à côté d'ovulation spontanée, fixe dans le cycle, d'ovulation provoquée en particulier par le coït (Balaffio).

CONCLUSIONS

I. — Il semble qu'une femme puisse avoir des règles normales, sans avoir d'ovulation vraie, c'est-à-dire l'évolution d'un follicule vers la rupture, avec émission d'un ovule. Il s'agit vraisemblablement dans ces cas de follicules devenant kystiques ou atrétiques sans se rompre. Les quantités de l'hormone sexuelle émises restant suffisantes pour produire une menstruation normale.

II. — L'absence d'ovulation vraie, chez certaines femmes, permet de comprendre des cas de stérilité en apparence inexplicables. Ces stérilités ne sont pas forcément définitives, une ovulation vraie, pouvant toujours apparaître, même au bout d'une longue série d'ovulations avortées.

III. — Il n'existe pas *a priori* un jour fixe d'ovulation dans le cycle cataménial, comme l'avaient pensé et avaient essayé de le démontrer les anciens auteurs.

La date en est variable d'une femme à l'autre, elle

doit être recherchée systématiquement chez chaque femme.

IV. — Nous préconisons la détermination directe de l'ovulation dans le cycle cataménial en combinant la recherche de la sécrétion glaireuse, translucide et cyclique du col au dosage de la folliculine urinaire fait tous les deux jours.

V. — Nos recherches par cette méthode aboutissent aux résultats suivants :

La date d'ovulation varie d'une femme à l'autre dans des limites très étendues; chaque femme, pourrait-on dire, a son type d'ovulation, pouvant survenir à n'importe quel jour du cycle. Toutefois la plupart d'entre elles semblent faire leur ovulation vers le milieu de l'intermenstrium.

VI. — Lorsque la date de l'ovulation a été déterminée pour une femme donnée, nous pensons qu'elle est alors à peu près fixe, ou varie dans des limites infimes dans le cycle, si celui-ci reste régulier. Ce fait a un très grand intérêt pour l'efficacité du traitement opothérapique et la pratique de la fécondation artificielle.

Vu, le Doyen
BALTHAZARD

Vu, le Président de la thèse
COUVÉLAIRE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

ADLER. — Klinischer Zeichen der Ovulation. Die Ovulations Périmétritis (*Wien. Klin. Wochft.*, 1927, n° 45, p. 1423).

ANCEL et BOUIN. — Sur le follicule de De Graaf mûr et la formation du corps jaune chez la chienne (*C. R. S.B.*, séance du 24 octobre 1908, p. 314).

ANCEL et BOUIN. — Sur la fonction du corps jaune, méthode de recherche (*C. R. S.B.*, séance du 27 mars 1909, p. 505).

ANCEL BOUIN. — Sur la détermination de la date de la fécondation (*Annales de Gyn.*, 1916-17, p. 527).

ANCEL et VILLEMIN. — Sur la cause de la menstruation chez la femme (*C. R. S.B.*, séance du 20 juillet 1907, p. 200).

A. ASDELL. — Time of conception and of ovulation in relation to menstrual cycle (*The jour. of the Amér. méd. ass.*, 13 Aug. 1927, vol. LXXXIX, p. 509).

BISCHOFF. — Beiträge zur Lehre von der Menstruation und der Ovulation (*Zeit. f. Rat. med.*, 1853, Bd. IV).

BORN. — Communication orale rapportée par Fraenkel (*Anat. Anzeiger*, 1901).

BOUIN. — La glande à sécrétion interne de l'ovaire (*Rev. méd. de l'Est*, Nancy 1902, p. 465).

BRACHET. — Génération et fécondation (*Soc. de Biol.*, 1923, vol. jub., p. 7).

BROUHA. — La préparation de la nidation (*Réun. de l'Assoc. des Physiol.*, Bruxelles, 16 juillet 1928).

CARILLON. — Le cycle génital et les gynécologues (*Rev. franç. de gyn. et d'obst.*, 1925, t. XX, p. 511).

CHAZAN. — Über Beziehung der Konzeption zur Menstruation (*Ztb. fur Gyn.*, 1911, p. 648).

CORNER. — The relation between Menstruation and Ovulation in the Monkey (*The Journ. of the Amér. méd. Assoc.*, 26 novembre 1927, p. 1838).

COSTE. — Histoire générale et part. du développement des corps organiques, Paris 1847, t. I.

COTTE. — Sur les rapports du corps jaune et de la menstruation (*Gyn. et Obst.*, 1923, t. VIII, p. 517).

COTTE. — Troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme (Masson, Paris, 1931).

COURRIER. — Le cycle sexuel chez la femelle des mammifères (*Thèse de Strasbourg*, 1924).

COURRIER. — Nouvelles recherches sur la folliculine (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, séances du 23 juin 1924, p. 2192).

DALCHÉ. — Maladies de l'ovulation (II^e volume, Vigot, 1925).

DELPORTE. — Contribution à l'étude de la nidation de l'œuf humain et de la physiologie du trophoblaste (Bruxelles, 1912).

DE ROUVILLE. — La menstruation. Son mécanisme (*Gyn.*, 1921, p. 483-496).

DEVRAIGNE et SÉGUY. — Où en est actuellement la question de la stérilité féminine (*La Médecine*, avril 1929).

DOLINI. — Ovulation et lactation (*Soc. Méd. de l'Elysée*, 5 avril 1909).

A. DESAUX et Ch. O. GUILLAUMIN. — Contribution à l'étude des troubles endocriniens constatés au cours de certaines dermatoses. Application de la technique interférométrique de Hirsch (*Bull. de la Soc. Franç. de Dermat. et de Syphilig.*, n° 9, séance du 8 décembre 1932).

A. DESAUX et Ch. O. GUILLAUMIN. — Variations des résultats interférométriques (méthode de Hirsch) au cours du cycle menstruel (*C. R. S. B.*, 25 février 1933, p. 751).

DUBREUIL. — Action du mâle sur le rut et l'ovulation chez la lapine (*C. R. S. B.*, 1909, 66, p. 139).

DUBREUIL et REGAUD. -- Influence du mâle sur les fonctions ovariennes. L'ovulation chez la lapine (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, séance du 2 juin 1908).

DUBREUIL et REGAUD. — Sur les relations fonctionnelles des corps jaunes avec l'utérus non gravide (*C. R. S. B.*, Paris 1909, 66, p. 299).

FEHLING. — Zur Kasuistik der Intermenstrualschmerzes (*Arch. f. Gyn.*, 1881, Bd. 17, p. 338-350).

L. FRAENKEL. — Zeitlicher Verhalten von Ovulation und Menstruation (*Ztb f. Gyn.*, 1911, p. 1591).

L. FRAENKEL. — Ovulation, Konzeption un Schwangerschaft (*Zeift f. Geburt u. Gyn*, 1903, t. XXIV, p. 107).

L. FRAENKEL. — Physiologie der weiblicher Génitalorgane (*Halban Seitz Hand.*, vol. I).

L. FRAENKEL. — Die Funktion des corpus lutéum (*Arch. f. Gyn.*, 1903, t. LXVIII, p. 438-545).

FRAENKEL et COHEN. — Experimentale Untersuchungen über den Einfluss des C L auf die Insertion des Eies (*Anat. Anz.*, 30, XI, 1901, p. 294-300).

GLEY. — Sur l'inhibition de l'ovulation par le corps jaune (*C. R. S. B.*, 1928, t. XCXVIII, p. 504).

GIRAUDET. — De la valeur des théories de l'explication des causes de la menstruation (*Gaz. des Hôp.*, 1858, p. 634).

GOBERT. — Recherches histologiques sur le cycle menstruel de la femme (*Thèse de Paris*, 1927, Arnette. éditeur).

GODARD. — Observations relatives à la menstruation (*Caz. Méd. de Paris*, 1854, p. 778).

GROSSER. — Ovulation und implantation und die Funktion der Tube beim Menschen (*Arch. fur. Gyn.*, 1919, n° 110, p. 297)

GROSSER. — Die Beziehungen zwischen Ovulation und Menstruation (*Med. Klin.*, 1924, n° 42).

GROSSER. The Time of ovulation and the prognosis of artificial insémination (*Amr. Journ. of Obst. a. Gyn.*, 1927, n° 3).

GROSSER. — Embryonalentwicklung, Konzeptions und Ovulationstermin (*Zbt. f. Gyn*, 19 mars 1932, t. LVI, p. 708).

Ch. O. GUILLAUMIN. — L'étude des dysendocrinies par la technique de Hirsch (*Presse Méd.*, janvier 10, 1931).

Ch. O. GUILLAUMIN. — C. R. S. B., juillet 1932, février 1933.

Ch. O. GUILLAUMIN. — Observations techniques sur la méthode interférométrique de Hirsch (*Soc. de Chimie Biol.*, 21 février 1933).

HALLION. — La sécrétion interne des ovaires (28^e Congrès des Méd. de Nancy, juillet 1925).

HALLION. — Le cycle menstruel et le cycle du rut (*Rev. Biol. appliquée*, 1925).

HENRY. — Physiologie du corps jaune (*Gazette des Hôp.*, n° 28, 7 avril 1923, p. 445).

HERGESELL. — Das Zeitliche Verhalten zwischen Corpus luteum und Menstruation, Leipzig 1906 (*Inaug. Diss.*).

HOFSTATTER. — Über spontane und provozierte Ovulation and über Menstruations wellenverschiebungen (*Arch. f. Gyn.*, 1925, t. CXXVI, p. 350-382).

HÖRRENBARGER. — Contribution à l'étude du follicule ovarique et du corps jaune chez la femme (*Thèse de Strasbourg*, 1927).

KELLER et SCHICKELÉ. — Die menstruelle Veraenderungen der Uteruschleimhaut (*Monatschrift f. Gbfe. und Gyn.*, Berlin, 1911, t. XXXIV, p. 621).

KNAUS. — Eine neue Methode zur Bestimmung des Ovulationstermines (*Ztb. f. Gyn.*, 1929, n° 35, p. 2193).

KNAUS. — Zur Physiologie des corpus luteum Mitteilung : I, II, III et IV (*Arch. f. Gyn.* 1929 et 1930).

KNAUS. — Über den Zeitpunkt der Konzeptionsfähigkeit des Weibes, (*Die Medizinische Welt*, 1930, Vienne).

KNAUS. — Zur Bestimmung des Ovulationstermines an der menschlichen Gebärmutter *in situ* (*Ztb. f. Gyn.*, 19 mars 1932, p. 710).

KOSMIŃSKI. — Przegląd lekarski, 1905, t. XLV, p. 643.

KREISS. — Die Entwicklung und Rückbildung des Corpus luteum Spurium beim Menschen (*Arch. f. Gyn.*, 1899, p. 58).

T. KELLER. — L'activité normale et pathologique de l'ovaire adulte (*Gyn. et Osbt.*, janvier 1928).

LABHARDT. — Über das Verhalten des Corpus luteum Zur Menstruation (*Zbt. f. Gyn.*, 1920, n° 8, p. 183).

A. LIPSCHUTZ et L. ADAMBERG. — Nouvelles expériences sur la loi des constances folliculaires (*C. R. S. B.*, 1923, t. XCIII, p. 1464).

LÉOPOLD. — Untersuche über Menstruation und Ovulation (*Arch. f. Gyn.*, 1883, t. XXI, p. 347).

LÉOPOLD et MIRONOFF. — Beiträge zur Lehre von der Menstruation und Ovulation (*Arch. f. Gyn.*, 1894, t. XLV, p. 506).

LÉOPOLD et RAVANO. — Neuer Beitrag sur Lehre von der Menstruation und Ovulation (*Arch. f. Gyn.*, 1907, t. LXXXIII, p. 566-586).

LINDEMAMN. — Zur Physiologie des Corpus luteum (*Zbt. f. Gyn.*, 1916, t. XL, p. 593).

LOEB. — Untersuchungen über die Ovulation. (*Zbt. f. Physiologie*, 1911, t. XXV, p. 336).

MAILHES. — Le mécanisme de la menstruation (*Thèse de Montpellier*, 1921-1922, n° 62).

MANDL. — Beiträge zur Frage des Verhaltens der Uterus-Mukosa während der Menstruation (*Arch. f. Gyn.* 1896, LII, p. 556).

MARCHALL. — The Physiologie of the reproduction. Cambridge 1922.

MATTEI. — Les rapports entre l'apparition des corps jaunes et l'apparition des règles (*Rapport au 17^e. Congrès de Méd. de Bordeaux*, 1923).

R. MEYER. — Ovulation, Menstruation und andere Blutung aus der utérusschleimhaut und Auskratzungserfolge (Frauenarzt, Leipzig, 1920).

R. MEYER. — Zur Lehre von der Ovulation und mit ihr in Beziehung stehende normalen und pathologischen Vorgänge

am Uterus, nebst Bemerkungen zur Hormonlehre (*Zbt. f. Gyn.*, 1920, n° 19, p. 473).

R. MEYER et RUGE. — Über corpus luteum Bildung und Menstruation in ihrer Zeitlichen Zusammengehörigkeit (*Zbt. f. Gyn.*, 1913, n° 1, p. 50).

R. MEYER. — Über die Beziehung der Eizelle und des befruchteten Eies zum Follikelapparat, sowie des Corpus luteum Zur Menstruation (*Arch. f. Gyn.*, 1913, t. CX, p. 1-19).

R. MEYER. — Zbt. f. Gyn. 1925 p. 1345 Bemerkungen über Corpus luteum Funktion (*Zbt. f. Gyn.*, 1927, n° 27, p. 1690).

MILLER. — Corpus luteum, Menstruation und Gravidität (*Arch. f. Gyn.*, 1913, t. CI, p. 568-615).

MORAT et DOYON. — Fonctions de reproduction (*Traité de Physiol.*, Masson 1918, t. V, p. 554).

MORICKE. — Die Uterusschleimhaut in der verschiedenen Alterperioden und zur Zeit der Verschiedenen Menstruation (*Zeitft. f. Geb. u. Gyn.*, 1882, t. V. p. 84).

MOULONGUET. — Sur la physiologie du corps jaune de la femme (*C. R. S. B.* 1926, t. XCV, p. 1392).

MULLER. — Beitrag zur Frage des Blutaustritt aus der Tube waehrend der Menstruation (*Zbt. f. Gyn.* 1925, n° 35, p. 1977).

Mme MULON. — Essai critique sur la physiologie du corps jaune (*Thèse de Paris* 1916-17).

NÉGRIER. — Recherches anatomiques et physiologiques sur les ovaires (*Mémoire d'Angers*, 1840).

NEVEL U., ALLEN E., PRATT J. P. et BLAND L. J. — Time of ovulation in menstrual cycle as checked by the recovery of ovafram the fallopian tubes (*Jour. Amer. of Obst. a. Gyn.*, février 1930, p. 180).

NOWAK. — Mittelschmerz und ovarielle Dysménorrhée (*Zbt. f. Gyn.*, 1924, p. 1476).

NOWAK. — The histologic interrelations hips of menstruation and ovulation (*The Journ. of Obst. et Gyn.* 1925).

K. OGINO. — Ovulations-termin und Konzeptionstermin (*Zbt f. Gyn.*, 22 février 1930, p. 464).

PFLUGER. — Über die Eierstocke der Seugethiere und des Menschen (Leipzig, 1863).

POUCHET. — Théorie positive de l'ovulation spt. et de la fécondation de l'espèce humaine, Paris, 1842, p. 169.

RACIBORSKY. — a) De la puberté et de l'âge critique chez la femme et de la ponte périodique chez les mammifères, Paris, 1844 ; b). *Traité de la menstruation*, Paris, 1868).

RAVANO. — Über die Frage nach der Thätigkeit des Eiers-
tockes in der Schwangerschaft (*Arch. f. Gyn.*, 1913, t. LXXXIII,
p. 587).

REISCHEL. — Gibt es eine menstruation ohne Ovulation und
eine Ovulation ohne Menstruation (*Inaug. Dissert.* Kiel, 1925).

RUGE II. — Über Ovulation, corpus lutéum, und Menstrua-
tion) *Arch. f. Gyn.*, 1913, Bd 100, p. 20-48)

RUGE II. — Follikelsprung und Befruchtung. (*Arch. f.*
Gyn., 1918., t. CIX, p. 302-346).

SCHAW. — Ovulation in the Human ovary its mécanisme
and Anomalies (*The Journ. of Obst. Ad. Gyn. of the Brit. Em-*
pire 1927, p. 469).

SCHICKELÉ. — Étude sur la fonction des ovaires (ovulation,
corps jaune et menstruation) (*Gyn. et Obst.* 1921, III, p. 170-
196).

SCHICKELÉ. — Etude sur la fonction des ovaires *Gyn et Obst.*
1922, t. V, p. 425-445).

SCHICKELÉ. — Sur le début de la gestation (*Gyn et Obst.*
1923, t. V, p. 591-601).

R. SCHROEDER. — Über die Anatomie und Pathologie des
menstruationszyklus (*Zbt. f. Gyn.*, 1914, n° 42, p. 1321).

R. SCHROEDER. — Über die Zeitlichen Beziehungen der
Ovulation und Menstruation (*Arch. f. Gyn.*, 1913, t. CI,
p. 1-35).

R. SCHROEDER. — Ovulationsermin (*Zbt. f. Gyn.*, 1918,
n° 37, p. 633).

SÉGUY et VIMEUX. — Contribution à l'étude des stérilités inexplicquées (*Gyn. et Obsl.*, avril 1933).

SEITZ et WINTZ. — Über die Beziehungen des Corpus luteum zur Menstruation (*Monatschrift. f. Geburtshilfe und Gyn.*, 1919).

H. SIEBKE. — *Ergebnisse von Mengenbestimmungen des Sexualhormons* 1° Mitteilung : Sexualhormon im Blut (*Zbt. f. Gyn.*, 1929, n° 39, p. 2450).

H. SIEBKE. — 2° Mitteilung : Sexualhormon im Harn bei regelmässigen Mensuellem Zyklus (*Zbt. f. Gyn.*, 1930, n° 26, p. 1601-1618).

H. SIEBKE. — 3° Mitteilung : Sexualhormon im Harn bei seltenen Regelblutungen und bei Aménorrhée (*Zbt. f. Gyn.*, 1930, n° 26, p. 1618-1630).

H. SIEBKE. — 4° Mitteilung : Sexualhormon im Harn und Kot bei regelmässigen Menstruelle Zyklusterungen und bei. Hormon therapie zyklus (*Zbt. f. Gyn.*, 1930, n° 28, p. 1734-1747).

SIEBKE. — Die Hormone bei Sterungen der Follikelreife (Reprinted from the Proceedings of the second international Congress for sex research, 1930).

H. SIMONNET. — Contribution à l'étude de la sécrétion interne de l'ovaire. Les propriétés du liquide folliculaire (*Thèse pour le doctorat vétérinaire*, 1927).

STRASMANN. — Beiträge zur Lehre von der Ovulation, Menstruation und Konzeption (*Arch. f. Gyn.*, 1896. t. LII, p. 134-234).

STRATZ. — Mittelschmerz und Ovarielle Disménorrhée (*Zbt. f. Gyn.*, 1924. n° 18, p. 962).

K. TIETZ. — Regressive und progressive prozesse in funktionell abnorm proliferierten Endométrien (*Arch. f. Gyn.*, 1930, Bd. 142, p. 680).

TRIEPEL. — Alter Menschlichen Embryonen und Ovulationstermin (*Anat. Anzeiger*, 1915-1916. Bd. 48, n° 5-6, p. 133).

TSCHIDERWAHN. — Über Ovulation, corpus luteum und

Menstruation (*Zeitschft. f. Geburtshulfe und Gyn.* 1921, t. LXXXIII, p. 80-114).

H. VIGNES. — Physiologie gynécologique et médecine des femmes (Masson, 1929).

F. VILLEMIN. — Le corps jaune considéré comme glande à sécrétion interne (*Thèse de Lyon*, 1907-8).

WATRIN et HAMANT. — Etude histo-physiologique du corps jaune périodique, ovulation et menstruation chez la femme (*Revue Méd. de l'Est*, 1920, p. 431).

P. WERNER. — Wie sind die Zeitlichen Zusammenhänge zwischen Menstruation, Ovulation, und Befruchtung (*Wiener Klinische Wochenschrift*, 1931).

WINIWARTER. — L'ovaire de la chauve-souris pendant l'hibernation (*C. R. de l'Ass. des Anat.*, 1924, p. 293).

WITTENBECK. — Ovulationstermin und Konzeptionsfehlbarkeit bei der Frau (*Arch. f. Gyn.*, 1930, t. CXLII, p. 446-473).

ZANGMEISTER. — Alter menschlichen Embryonen und Ovulationstermin (*Munchener med. Wochenschrift*, 1917, n° 31).

TABLE DES MATIÈRES

Contribution à la recherche de l'ovulation chez la femme	
Introduction.....	9
I. — Détermination indirecte de la date de l'ovulation par la recherche de rapports fixes avec la mens- truation	11
II. — Détermination directe de la date de l'ovulation par la recherche d'un test clinique ou expérimental...	29
III. — Conclusions	65
IV. — Bibliographie	67
